

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
Departamento de Estomatología III (Medicina y Cirugía
Buco-Facial)



ESTUDIO TRANSVERSAL OBSERVACIONAL, SIN
INTERVENCION TERAPEUTICA, PARA EVALUAR
LA PRESENCIA DE CANDIDIASIS ORAL EN
PACIENTES SOMETIDOS A RADIOTERAPIA POR
CANCER DE CABEZA Y CUELLO Y FACTORES
ASOCIADOS

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Beatriz Fernández Echeverría

Bajo la dirección de los doctores
Gonzalo Hernández Vallejo
Juan Antonio Santos Miranda

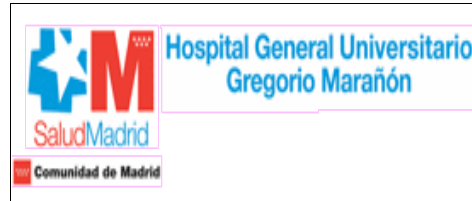
Madrid, 2012



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID



FACULTAD DE
ODONTOLOGÍA



HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO
GREGORIO MARAÑÓN
SERVICIO ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

ESTUDIO TRANSVERSAL OBSERVACIONAL, SIN INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA,
PARA EVALUAR LA PRESENCIA DE CANDIDIASIS ORAL EN PACIENTES
SOMETIDOS A RADIOTERAPIA POR CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO Y FACTORES
ASOCIADOS.

DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA III

BEATRIZ FERNÁNDEZ ECHEVERRÍA

DIRECTORES:

PROF. DR. GONZALO HERNÁNDEZ VALLEJO DEPARTAMENTO DE
ESTOMATOLOGÍA III.

DR. JUAN ANTONIO SANTOS MIRANDA SERVICIO DE ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA
DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN.

A mis padres, a mis hermanos , a Cristóbal y a mi abuela Ma

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	7
1.1. CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO.....	8
1.1.1. PREVALENCIA-INCIDENCIA.....	8-13
1.1.2. MORBILIDAD-MORTALIDAD.....	14-17
1.1.3. PREVENCIÓN Y CONTROL.....	18
1.1.4. ETIOLOGÍA.....	18
1.1.4.1. FACTORES DE RIESGO.....	19-20
1.1.5. CLÍNICA.....	20-22
1.1.6. CLASIFICACIÓN DE CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO.....	23
1.1.6.1. CAVIDAD ORAL Y LABIOS.....	24-25
1.1.6.2. FARINGE.....	25-26
1.1.6.3. LARINGE.....	27
1.1.6.4. GLÁNDULAS SALIVALES.....	28
1.1.6.5. FOSAS NAALES Y SENOS PARANAALES.....	29-30
1.1.7. SITUACIÓN EN ESPAÑA.....	32-37
1.1.8. TRATAMIENTO CÁNCER CABEZA Y CUELLO.....	38
1.1.8.1. CIRUGÍA.....	38-39
1.1.8.2. RADIOTERAPIA.....	39-41
1.1.8.2.1. TIPOS.....	42
1.1.8.2.1.1. EXTERNA.....	42
1.1.8.2.1.1.1. TÉCNICA 3D.....	42
1.1.8.2.1.2. BRAQUITERAPIA.....	42-43
1.1.8.2.2. EFECTOS SECUNDARIOS.....	43-45
1.1.8.2.2.1. HIPOSALIVACIÓN.....	45-47
1.1.8.2.2.2. MUCOSITIS.....	47-48
1.1.8.2.2.3. CANDIDIASIS.....	48
1.1.8.2.2.4. LESIONES DENTALES.....	48
1.1.8.2.2.5. OTRAS LESIONES.....	49-50
1.1.8.3. QUIMIOTERAPIA EN EL CÁNCER ORAL.....	50-53
1.1.8.4. ANTICUERPOS MONOCLONALES.....	53
1.1.9. PAPEL DEL ODONTÓLOGO EN CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO.....	53-57
1.2. CANDIDIASIS.....	58-60
1.2.1. TIPOS.....	60
1.2.2. ESPECIES.....	60-61
1.2.3. PATOGENIA.....	61-63
1.2.4. FACTORES DE VIRULENCIA.....	63-66
1.2.5. CANDIDIASIS Y RADIACIÓN EN CÁNCER CABEZA Y CUELLO.....	67-70
1.2.6. DIAGNÓSTICO DE LA CANDIDIASIS.....	70-71
1.2.7. TRATAMIENTO.....	71-73

2. JUSTIFICACIÓN DE PROYECTO Y OBJETIVOS.....	75-76
3. HIPÓTESIS.....	78
4. PACIENTES Y MÉTODO.....	80
4.1. MUESTRA.....	80
4.2. METODOLOGÍA SEGUIDA EN EL MANEJO DE LA MUESTRA.....	80
4.2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	80
4.2.2. PROTOCOLO DE EVALUACIÓN CLÍNICA.....	81-82
4.2.2.1. PARÁMETROS Y ESCALA DE VALORACIÓN.....	82-85
4.2.3. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN CLÍNICA.....	85-87
4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	87
5. RESULTADOS.....	89
5.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	89
5.2. PREVALENCIA CANDIDIASIS PACIENTES DURANTE RADIOTERAPIA.....	90
5.2.1. PREVALENCIA GENERAL CANDIDIASIS	90
5.2.2. PREVALENCIA TIPOS CLÍNICOS CANDIDIASIS.....	90
5.2.3. PREVALENCIA ESPECIES <i>CANDIDA</i>	90
5.2.4. PREVALENCIAS DE LA RELACIÓN ENTRE PRESENCIA CANDIDIASIS Y FACTORES ASOCIADOS....	90-98
5.3. RELACIÓN ENTRE PRESENCIA DE CANDIDIASIS Y FACTORES ASOCIADOS.....	99-168
5.4. RELACIÓN ENTRE FLUJO SALIVAL Y FACTORES ASOCIADOS.....	169-175
5.5. RELACIÓN ENTRE DOSIS DE FRACCIÓN Y FACTORES ASOCIADOS.....	176-182
5.6. RELACIÓN ENTRE IK Y FACTORES ASOCIADOS.....	183-189
5.7. RELACIÓN ENTRE PRESENCIA DE MUCOSITIS Y FACTORES ASOCIADOS.....	190-203
5.8. RELACIÓN PACIENTES AMIFOSTINA.....	204-205
6. DISCUSIÓN.....	207-227
7. CONCLUSIONES.....	229
8. BIBLIOGRAFÍA.....	231-260
9. ADENDA.....	262
9.1. ADENDA 1 (ÍNDICE TABLAS).....	262-263
9.2. ADENDA 2 (ABREVIATURAS).....	264

AGRADECIMIENTOS

Ante todo a mis tutores, el Prof. Gonzalo Hernández Vallejo y el Dr. Juan Antonio Santos Miranda. Sin ellos, este sueño nunca se hubiese convertido en realidad, gracias.

Gracias al Prof. Gonzalo Hernández Vallejo que desde el principio apostó por el trabajo y por la inmensa paciencia que ha tenido conmigo en este largo recorrido desde el 2004, cuando empecé los cursos del doctorado, pasando por el 2006 con el diploma de estudios avanzados y culminando con la finalización de la tesis doctoral, por tantas y tantas cosas... gracias.

Gracias Dr. Juan Antonio Santos Miranda por permitirme realizar la tesis en el Hospital Gregorio Marañón, por presentarme a todos y cada uno de los componentes del personal del Servicio de Radioterapia Oncológica, por vincularse desde el principio conmigo, por exponer el proyecto al Comité Ético del Hospital. Sin él no lo hubiese podido llevar a cabo... gracias.

Como no, gracias al Dr. Héctor Albuquerque Carbuccia, sus explicaciones, sus clases de radioterapia, quimioterapia, campos, medicamentos... y sus pacientes, que sin ellos no habría estadística, no habría variables... y todo ello gracias al Dr. Albuquerque por depositar la confianza y la amabilidad de poder disponer de ellos.

A todo el personal del Servicio de Radioterapia Oncológica desde doctores, enfermeras, técnicos de radioterapia, físicos... como son: Dr. Hernán, Dra. González, Dra. Gómez, Dr. Lozano, Paloma Rojo, Paloma Barriguete, Julia, Sonia, Javier Izquierdo, Juan Ramón, Jorge, Mariví, Ana Castellanos, Irene Castellanos, Paloma, Teresa, Estefanía, Bea, Amapola, Elena, Carolina, Paco, Richi, Rocío, Marta.....

A Santiago Cano, por su paciencia, por sus explicaciones. El difícil mundo de la estadística inferencial lo explica de una manera que lo más difícil lo convierte en ameno; gracias por tanta ayuda.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer supone un problema de salud a nivel mundial. Es una de las tres causas más importantes de mortalidad humana (cáncer, corazón, accidentes de tráfico). Según señala Warnakulasuriya¹, el cáncer oral sigue siendo una enfermedad letal para más del 50% de casos diagnosticados anualmente. La principal causa de la alta mortalidad es el diagnóstico tardío, a pesar de que este cáncer aparece en una región donde puede ser fácilmente diagnosticado en sus fases precoces. El carcinoma oral es probablemente el sexto cáncer más común en el mundo. En países como Francia, Hungría, India y países de Sudamérica tienen muy altas prevalencias^{2, 3} y en nuestro país, cada año se diagnostican 4.000 nuevos casos de cáncer con asiento orofaríngeo, que originan un 2% de todas las muertes por cáncer.^{2, 3}

Histológicamente, el tumor más frecuente que encontramos en la cabeza y cuello es el carcinoma de células escamosas⁴. La cavidad oral representa la localización más frecuente de los tumores malignos primarios en la región de cabeza y cuello⁵. Exceptuando el carcinoma de labio, la lengua es la localización más habitual de los carcinomas epidermoides de la cavidad oral⁶. El tumor puede diseminarse por infiltración local a los tejidos circundantes o metastatizar en los ganglios linfáticos regionales⁷.

Los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de la enfermedad son el hábito tabáquico, el exceso de alcohol (la combinación tabaco más alcohol parece multiplicar los riesgos), radiación actínica, factores dietéticos (deficiencia de hierro, de vitamina C, de zinc, de cobre), fricción crónica, infecciones víricas (principalmente por papiloma virus) y lesiones precancerosas⁸ (leucoplasia, eritroplasia, lupus eritematoso, liquen plano).

El tratamiento de este tipo de cáncer depende esencialmente del estadiaje del tumor; además de otros factores pronósticos dependientes del paciente, del tumor y del tratamiento⁴. Una mejora importante en el control locorregional del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello ha sido la introducción en las pasadas décadas de nuevas técnicas quirúrgicas. Tanto el diagnóstico como el tratamiento tardío produce importantes mutilaciones en las estructuras orales y faciales que obligan a la reconstrucción mediante autotransplante con técnicas microquirúrgicas. La terapéutica fundamental es la cirugía y la radioterapia⁹. La quimioterapia¹⁰ actúa como coadyudante y paliativa en los estadios más avanzados, combinada o no con la radioterapia. Estos métodos terapéuticos pueden producir, en la mayoría de los pacientes tratados, efectos tóxicos en las células normales, apareciendo lesiones orales y complicaciones sistémicas^{11, 12, 13}. La complejidad de estos enfermos, la severidad y las complicaciones orales derivadas de la radioterapia han servido de argumento para sugerir la inclusión del odontólogo dentro del equipo multidisciplinario que trata a estos pacientes oncológicos^{14, 15}.

1.1. CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Las enfermedades neoplásicas pueden ser definidas como trastornos proliferativos celulares caracterizados por un crecimiento celular desordenado, a menudo acompañado de trastornos en la diferenciación. El desarrollo de un carcinoma de células escamosas de la mucosa oral está precedido por una serie de estadios precursores a niveles moleculares y genéticos que, por último, inducen a cambios microscópicos en el epitelio oral que se traducen en lesiones detectables clínicamente¹⁶.

1.1.1. PREVALENCIA- INCIDENCIA

El cáncer oral representa entre el 3% y el 5% de todos los tumores malignos del organismo, aunque esta frecuencia varía dependiendo de las distintas localizaciones geográficas¹⁷. El carcinoma oral de células escamosas (COCE) representa más del 90% de todas las neoplasias orales malignas^{1,4} y representa un problema sanitario internacional, con un incremento anual de más de 5.000 nuevos casos por año¹, aunque cabe destacar la marcada variabilidad geográfica respecto a su incidencia. Más de las dos terceras partes se desarrollan en la India, áreas tropicales de Suramérica y Suráfrica, y está muy relacionado en estos casos con las diferentes formas de hábito tabáquico (mascado)¹⁸ en dichas zonas.

En Europa, Hungría destaca con una incidencia de cáncer oral del 5% respecto al 1-4% del resto de los países europeos¹⁹.

En la Tablas I (hombres)¹⁹ y II (mujeres)¹⁹ se refleja la incidencia de cáncer en los países europeos (UE) en 2002.

Tabla I INCIDENCIA DE CÁNCER EN PAÍSES EUROPEOS.

TASAS AJUSTADAS POR 100.000 (HOMBRES)

Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancerbase no. 5, version 2.0. Lyon: IARCPress; 2004;1-3 (fecha de acceso 23-9-10). Disponible en URL: <http://www.cancer.gov> ¹⁹.

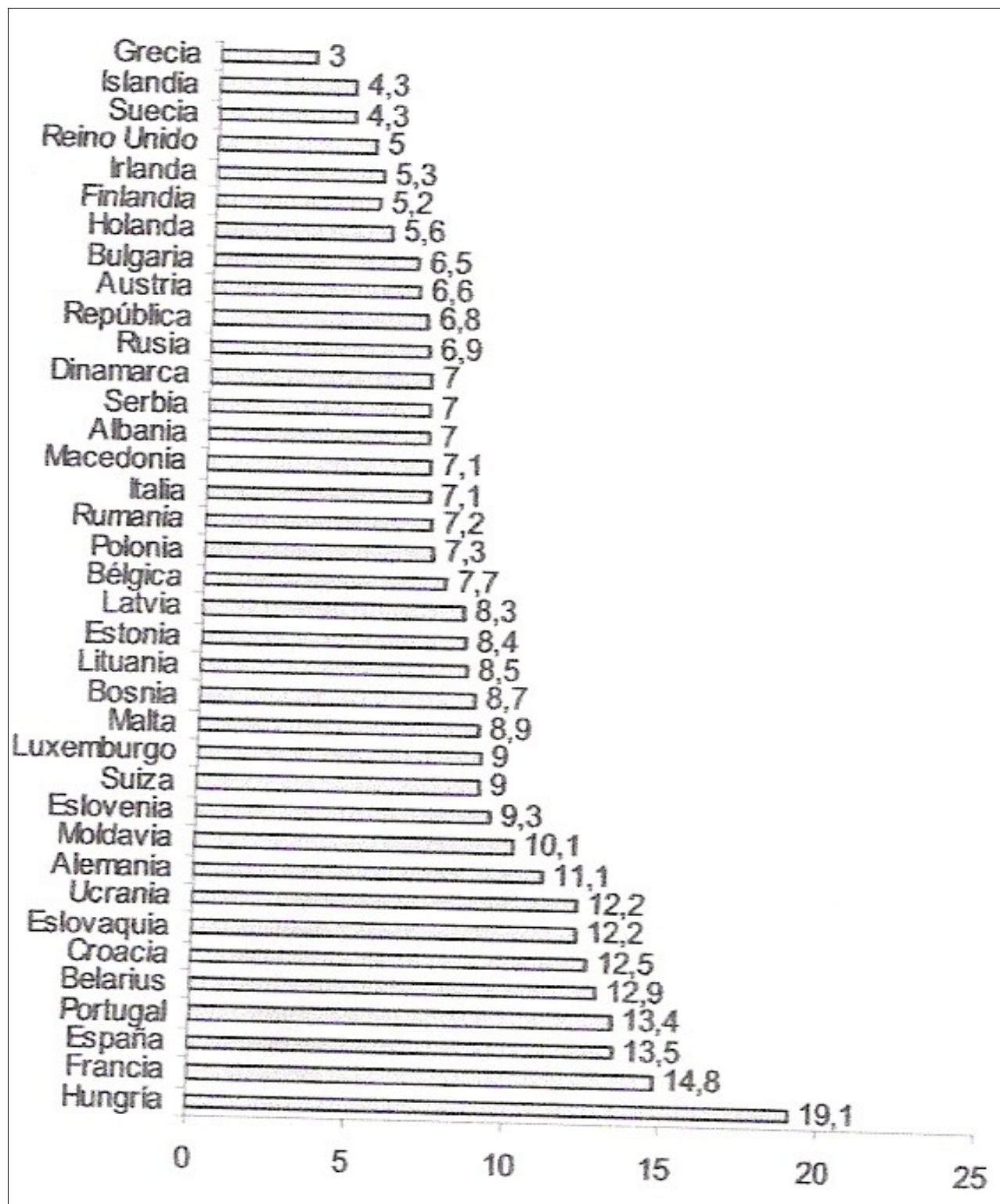
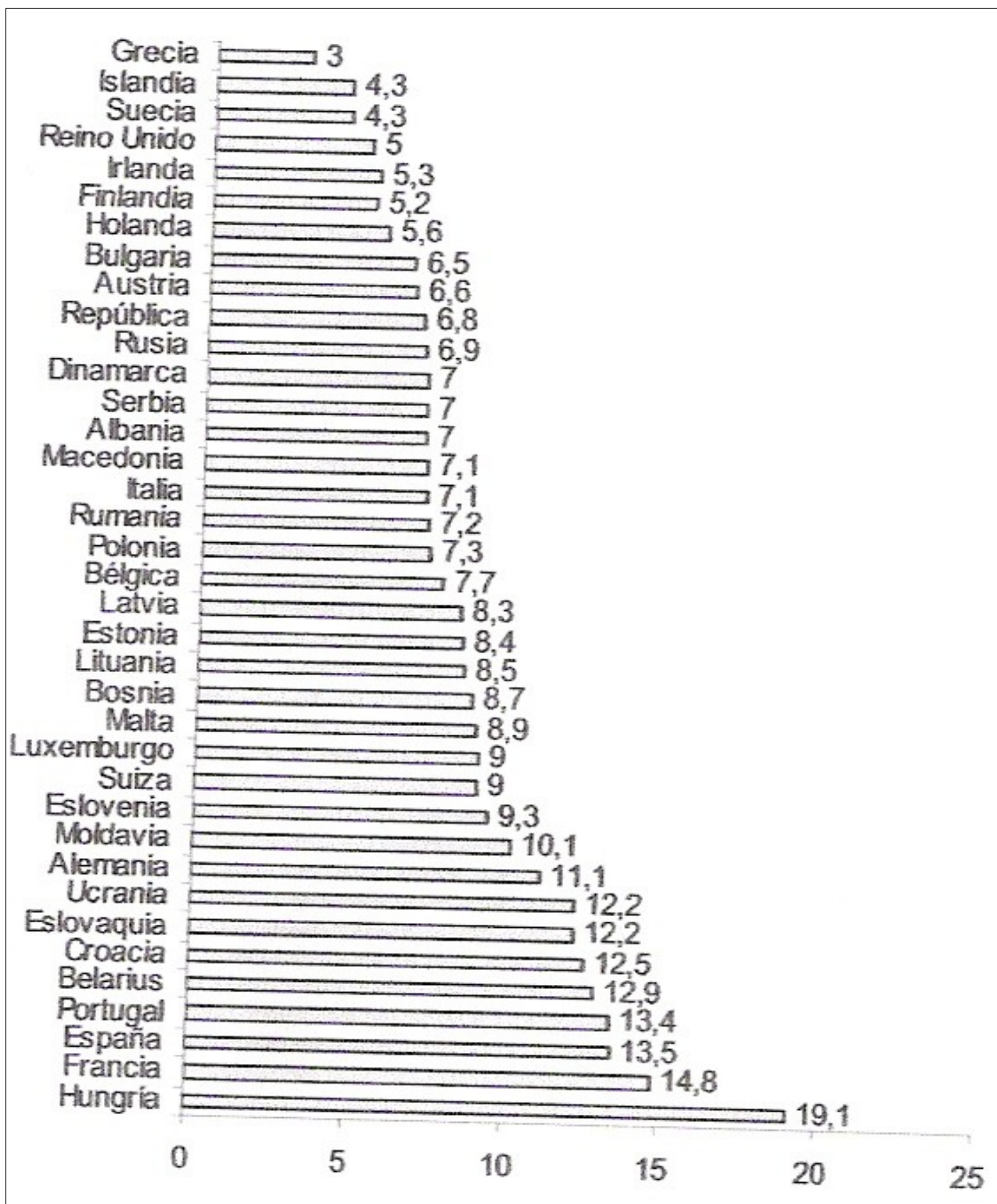


Tabla II INCIDENCIA DE CÁNCER EN PAÍSES EUROPEOS.

TASAS AJUSTADAS POR 100.000 (MUJERES)

Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancerbase no. 5, version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004;1-3 (fecha de acceso 23-9-10). Disponible en URL: <http://www.cancer.gov>.¹⁹.



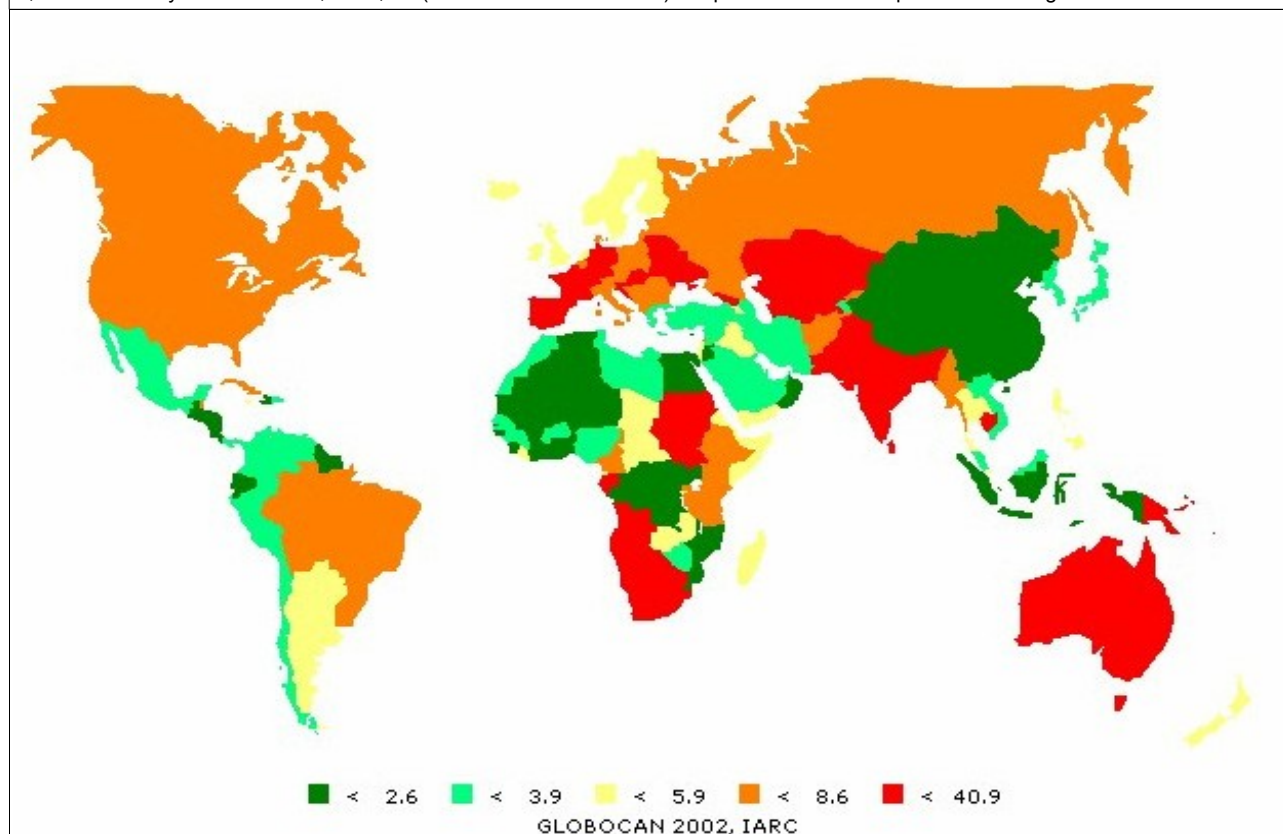
En el cómputo global del año 2002, el número estimado de nuevos casos de cáncer en el mundo fue de 5.801.839 varones y de 5.060.657 mujeres^{20, 21}. El número (en miles) estimado de nuevos casos por cáncer en la cavidad oral en el año 2002 ha sido de 275. Para los hombres en el año 2002, el número estimado (en miles) de nuevos casos de cáncer en países más desarrollados fue de 65 y en países menos desarrollados fue de 118. Para las mujeres en el año 2002, el número estimado (en miles) de nuevos casos de cáncer en países más desarrollados fue de 27 y en países menos desarrollados fue de 72^{20, 21}. El número estimado de nuevos casos de cáncer oral en Europa en el año 2002 fue de 76.000 varones y de 21.000 mujeres^{20, 21}.

Los datos que disponemos actualmente indican que tanto la prevalencia como la incidencia van a seguir aumentando¹⁷ como se aprecia en la Tabla III.

TABLA III INCIDENCIA DE CÁNCER ORAL POBLACIÓN MUNDIAL.

TASAS AJUSTADAS POR 100.000 HABITANTES

Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancerbase no. 5, version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004;1-3 (fecha de acceso 23-9-10). Disponible en URL: <http://www.cancer.gov>.¹⁹



En conjunto, se ha producido un aumento en la tasa de incidencia que la mayoría de los autores sitúa entre un 9% y un 12%, justificándose sólo un 70% por la exposición a los agentes carcinógenos habituales (tabaco, alcohol), quedando un 30% de casos que están relacionados con virus VPH, herencia genética, etc...^{22, 23, 24}

Desde el punto de vista de la localización y frecuencia, el cáncer de labio es el más frecuente de todos los cánceres orales, siendo el 90% de ellos carcinoma epidermoide, seguido de carcinoma mucoepidermoide (9%), sobre todo en varones de edad avanzada relacionados con el campo²⁵. En el 95% de los casos se localiza en el labio inferior, en un 4% en el superior y el restante 1% en la comisura. La relación hombre- mujer es de 13:1. La edad media de presentación es de 65 años en el varón y de 69 en la mujer²⁶.

Intraoralmente, la lengua es el sitio más frecuente y dentro de ésta también se encuentran diferencias entre los porcentajes, diferenciando de si está en la zona móvil de la lengua o en la porción fija. La mayor incidencia corresponde a los bordes laterales sobre todo en su tercio medio. Los tumores localizados en el tercio posterior o base de la lengua son cuatro veces menos frecuentes que los de la porción móvil ²⁷.

El carcinoma del suelo de la boca constituye la segunda localización intraoral más frecuente de todos los cánceres de cavidad oral ²⁸. Esta localización es la que con más frecuencia se asocia con una leucoplasia y la que tiene peor pronóstico. Es más frecuente en la raza negra, y es más frecuente en el hombre que en la mujer (2,2:1)²⁶, aunque esta tasa cada vez se va igualando debido a los factores de riesgo clásicamente asociados (fumar y beber alcohol). La prevalencia aumenta con la edad.

El carcinoma epidermoide de mucosa yugal tiene una baja prevalencia respecto al resto de los tumores de la cavidad oral^{28, 29}. Sin embargo, es una localización primaria de las más frecuentes en aquellas partes del mundo donde tienen como hábito mascar tabaco y nuez de betel³⁰. Generalmente, parten de lesiones preexistentes, como leucoplasias y eritroplasias. Es más frecuente en hombres y en edades más avanzadas.

El carcinoma epidermoide de localización gingival también tiene una baja tasa de incidencia respecto al resto de tumores de cavidad oral³¹. Es más frecuente en la parte posterior de la arcada inferior (60%)³¹. La edad varía entre 40-80 años y afecta más a los hombres que a las mujeres³¹.

La faringe se divide topográficamente en tres regiones: nasofaringe (rinofaringe o cavum), que es la zona que está situada entre el paladar blando y la base del cráneo; orofaringe o bucofaringe, situada entre el paladar blando y el hueso hioides, y la hipofaringe que se extiende desde el hueso hioides al borde inferior del cartílago cricoides.

Los tumores nasofaríngeos representan el 2% de todos los tumores de cabeza y cuello en Europa y EE.UU. Son tumores muy raros en los países occidentales (1/100.000 habitantes por año en EE.UU.) Tiene su mayor incidencia en el sur de China y sureste asiático (30 a 50 personas por 100.000 habitantes)³². Es más frecuente en el hombre que en la mujer y en personas jóvenes con un pico de incidencia de 15 a 25 años más que en otros tipos de cáncer de cabeza y cuello. Está

relacionado con virus de Epstein Barr ³².

Los tumores de orofaringe se presentan más en hombres que en mujeres y entre la sexta y séptima década de la vida. La etiología es prácticamente la misma del resto de los tumores de cabeza y cuello (tabaco, alcohol, irritaciones locales....) ³³.

Los tumores de hipofaringe se presentan más en hombres que en mujeres. Los factores etiológicos más importantes son el consumo excesivo de tabaco y alcohol. La incidencia máxima de presentación es de 50-65 años ³⁴. Se relaciona también con deficiencia nutricional, bajos niveles de hierro (anemia) y con el síndrome de Plumer-Vinson ³⁵.

Los tumores de laringe (supraglotis, glotis y subglotis) son uno de los tumores más frecuentes de cabeza y cuello. Se presentan más en el hombre que en la mujer. El consumo de tabaco y la excesiva ingesta de alcohol son los principales factores etiológicos, al igual que la gran mayoría de localizaciones de tumores de cabeza y cuello ³⁶.

Los tumores malignos de glándulas salivales (parótida, submandibular, sublingual y glándulas menores) se presentan con mayor frecuencia en la quinta década de la vida, con preponderancia en el sexo masculino. La mayoría de los tumores se localizan en la glándula parótida (tanto malignos como benignos), aunque los tumores malignos se dan con más frecuencia en las otras glándulas salivales³⁷. Su incidencia aumenta en pacientes fumadores y en personas que han recibido irradiación (Hiroshima y Nagasaki) durante la niñez³⁸. La infección por virus de Epstein Barr se relaciona con la aparición de linfopitelioma. La inhalación de asbesto, plomo y derivados del caucho condicionan un aumento en el riesgo del desarrollo de adenocarcinomas, fundamentalmente de las glándulas salivales menores. Tenemos que destacar que en un 50% de las neoplasias (glándulas salivales), se han detectado receptores hormonales estrogénicos³⁹. El carcinoma de células escamosas no es tan frecuente como en otras localizaciones ⁴⁰.

Los tumores de fosas nasales y senos paranasales son poco frecuentes, sin incluir los benignos representan alrededor del 10% de todos los tumores de cabeza y cuello. Tienen una incidencia de aproximadamente menos del 1 por 100.000 habitantes en EE.UU. Se presentan por encima de los 40 años, son dos veces más frecuentes en hombres. Existe una relación entre la exposición al polvo de madera (ebanistas y carpinteros) con adenocarcinoma de fosas nasales y senos etmoidales, y al níquel con carcinoma epidermoide de fosas nasales y senos paranasales ⁴¹.

1.1.2. MORBILIDAD- MORTALIDAD

El carcinoma oral de células escamosas (COCE), constituye un problema de gran importancia desde el punto de vista de su morbilidad a lo largo del mundo dada su capacidad potencial evolutiva clínica, que puede conducir en la mayoría de los casos a la muerte, sobre todo en los estadios avanzados. Sólo la disminución de la tasa de incidencia, controlando los agentes cancerígenos, la eliminación de las lesiones precursoras y un diagnóstico y tratamiento precoces, consigue incrementar la supervivencia de estos enfermos ²⁰.

El cáncer oral mantiene todavía un pronóstico general reservado, ya que la supervivencia media a los 5 años no supera el 50 %, manteniendo altas tasas de mortalidad y morbilidad. El diagnóstico precoz y el tratamiento correcto van a ser los factores pronósticos más importantes y va a ser fundamental el papel de los odontólogos y estomatólogos tanto individualmente como formando parte de los comités oncológicos hospitalarios⁴². Según la localización, el tumor puede producir graves defectos estéticos, alteraciones funcionales en la deglución de líquidos, incontinencia de los fluidos orales y en suma, pobre calidad de vida. El porcentaje de supervivencia del cáncer en Europa de los casos diagnosticados entre 1995 y 1999 es, para el labio del 91%, la cavidad oral el 48,5% y para las glándulas salivales el 64,52%^{20, 21}. Según la American Cancer Society (A.C.S.), en el año 2003 de los 28.900 casos diagnosticados de cáncer de cabeza y cuello, 7.400 casos murieron ⁴³.

La alta tasa de mortalidad asociada al cáncer de cabeza y cuello ha despertado el interés de investigar las posibles variables pronósticas. Esto posibilita la valoración de la eficacia terapéutica y ayuda a planificar protocolos de tratamientos individuales. En este sentido, en un intento de pronosticar el curso clínico de estos pacientes, se han utilizado muchos parámetros. Se han propuesto la edad, el sexo, el estado nutricional, el estado inmunológico, la localización y tamaño del tumor, el estadio de la enfermedad, el estado de los ganglios linfáticos, sin que se haya logrado un acuerdo unánime sobre su utilidad ⁴⁴. Los factores pronósticos relacionados con el paciente son: edad, sexo, tabaco, alcohol, estado de salud, nutrición y estado inmunitario, donde los resultados de los diferentes estudios son contradictorios⁴⁴⁻⁴⁵.

Con respecto a los factores pronósticos dependientes del tumor, como su localización, el estadio⁴⁶ y patrón histológico, las conclusiones de los diferentes estudios son más unánimes. Así, se observa un mejor pronóstico en las lesiones de las regiones más anteriores de la cavidad oral que en las posteriores. De este modo la supervivencia para el carcinoma de labio llega hasta el 90%⁴⁷, frente al 30,8% en orofaringe⁴⁸, el 30% en el paladar⁴⁸ y del 27% para el triángulo retromolar⁴⁸. Estos últimos tumores junto con los de la base de la lengua presentan el peor pronóstico. De los tumores del suelo de boca, los de localización anterior parecen tener un pronóstico más favorable

que los de localización posterior⁴⁹. El potencial metastático también parece estar relacionado con la localización, de modo que los tumores de suelo de boca parecen tener un potencial metastático superior al de los del reborde alveolar o encía⁵⁰.

La clasificación TNM de los tumores de cabeza y cuello parece ser un buen método para estimar el pronóstico y planificar un tratamiento. Una vez establecidos definitivamente los valores de los componentes T, N y M para cada tumor individual, los valores obtenidos se corresponden con un estadio clínico, cuyo pronóstico empeora a medida que se avanza en el estadiaje.

La morbilidad y mortalidad por cáncer de cabeza y cuello es diferente para cada país ^{17, 51}. Las publicaciones actuales indican una tendencia ascendente en la tasa de mortalidad ^{17, 23, 24}.

En las Tablas IV y V se muestran la mortalidad por cáncer en los países europeos.

Tabla IV MORTALIDAD POR CÁNCER EN PAÍSES EUROPEOS (HOMBRES)
TASAS AJUSTADAS POR 100.000

López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Hernández V y Lope V. Ministerio de Sanidad y Consumo. La situación del Cáncer en España. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid: Cyan. Proyectos y Producciones Editoriales, S.A, 2005. 1-193 (fecha de acceso 23-9-10). Disponible en URL: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidaSNS/pdf> ²⁰.

País	Total	Cavidad oral	Esófago	Estómago	Colon-recto	Hígado	Páncreas	Laringe	Pulmón	Melanoma	Próstata	Testículo	Vejiga	Riñón	S. N.	Tiroides	LNH	Hodgkin	Mieloma	Leucemias
Alemania	245,31	8,79	6,90	16,11	31,22	7,35	12,25	3,21	64,71	2,33	26,65	0,47	8,57	8,63	6,35	0,70	5,72	0,60	3,92	8,13
Austria	235,20	8,85	5,52	17,44	30,32	10,12	13,28	3,95	59,25	3,35	27,21	0,46	8,61	8,09	6,12	1,00	6,21	0,64	2,61	7,64
Bélgica	284,02	7,95	7,67	12,03	27,64	6,44	10,49	5,65	102,09	1,51	30,59	0,26	11,49	6,60	8,34	0,56	6,06	0,57	3,61	8,46
Dinamarca	258,45	6,15	9,45	7,85	34,53	5,28	12,97	3,63	65,68	3,75	32,11	0,55	14,06	6,41	6,67	0,52	7,65	0,40	4,27	8,84
España	253,18	9,24	7,65	16,87	26,81	12,60	9,10	8,15	70,92	1,92	23,76	0,15	13,24	5,08	6,14	0,46	5,06	0,69	2,95	6,99
Finlandia	208,61	2,90	3,96	12,86	17,26	7,50	13,95	1,15	57,43	3,31	31,02	0,33	5,86	7,85	5,33	0,74	8,42	0,31	3,26	6,23
Francia	279,11	14,87	12,44	10,60	26,26	16,83	11,59	7,16	69,03	2,13	27,08	0,35	10,89	6,89	5,54	0,50	7,05	0,56	3,43	8,11
Grecia	211,41	2,46	1,98	12,82	12,84	16,70	9,24	4,26	71,74	0,81	17,22	0,35	9,94	4,59	9,62	0,35	2,31	1,76	1,95	7,88
Holanda	265,62	3,98	9,21	13,54	27,93	3,29	10,51	2,95	86,61	3,38	30,25	0,26	10,46	7,92	6,46	0,25	7,74	0,59	4,63	7,25
Irlanda	247,44	5,65	11,84	12,90	31,51	4,29	12,12	2,64	60,97	1,46	30,68	0,40	6,38	5,71	6,97	0,25	9,04	0,89	4,47	8,84
Italia	254,62	6,97	4,79	19,47	25,02	18,97	11,13	5,64	74,72	2,35	19,12	0,25	11,02	6,07	5,13	0,64	7,07	0,60	3,38	8,38
Luxemburgo	269,17	10,51	11,58	10,67	35,25	8,97	12,69	4,98	79,00	3,20	24,42	0,00	7,36	4,47	8,24	0,42	8,00	0,00	4,03	11,02
Portugal	221,93	9,09	7,35	27,77	27,85	6,55	8,24	7,18	43,73	1,39	27,92	0,25	7,87	3,43	5,85	0,36	5,66	0,67	3,03	6,29
Suecia	189,42	3,55	4,44	9,56	21,43	5,82	11,08	0,85	32,16	4,07	37,71	0,20	6,51	8,21	6,19	0,54	7,85	0,34	4,27	6,13
Reino Unido	240,64	4,18	13,19	13,24	26,55	3,99	9,73	2,22	65,92	2,53	26,41	0,29	9,53	5,85	6,03	0,36	7,40	0,57	3,62	6,59
U. Europea	250,10	8,08	8,39	15,07	26,92	10,82	10,93	4,68	68,32	2,33	25,55	0,32	10,10	6,69	6,08	0,53	6,47	0,62	3,53	7,65

Tabla V MORTALIDAD POR CÁNCER EN PAÍSES EUROPEOS (MUJERES)

TASAS AJUSTADAS POR 100.000

López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Hernández V y Lope V. Ministerio de Sanidad y Consumo. La situación del Cáncer en España. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid: Cyan. Proyectos y Producciones Editoriales, S.A, 2005. 1-193 (fecha de acceso 23-9-10). Disponible en URL: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/d20>.

Pais	Total	Cavidad	Esófago	Estó-	Colon-	Hígado	Páncreas	Laringe	Pulmón	Mela-	Mama	Cérvix	Cuerpo	Ovario	Vejiga	Riñón	S.N.	Tiroides	LNH	Hodg-	Mieloma	Leuce-
		oral		mago	recto					noma		uterino					Central		kin			mias
Alemania	150,66	1,86	1,40	9,17	21,21	2,76	8,61	0,32	14,88	1,58	29,00	4,82	2,66	9,37	2,56	3,73	4,47	0,87	3,98	0,43	2,68	5,07
Austria	140,96	1,66	0,96	9,09	18,33	3,24	8,86	0,40	15,95	2,19	27,90	4,77	3,05	9,46	2,17	3,67	3,72	1,20	3,94	0,34	2,47	4,02
Bélgica	152,77	1,93	1,75	5,45	18,25	3,08	7,32	0,61	13,85	1,49	36,99	4,57	2,79	10,73	3,01	3,53	5,67	0,54	4,01	0,37	2,77	5,19
Dinamarca	197,83	2,65	2,38	4,25	24,65	2,55	9,85	0,67	38,87	2,21	37,76	5,82	4,44	13,42	3,90	4,18	5,07	0,69	4,87	0,25	2,58	5,46
España	112,38	1,26	0,77	7,29	15,67	4,59	5,25	0,20	6,33	1,22	22,23	3,12	3,33	6,14	1,72	1,72	3,60	0,58	3,56	0,44	2,28	4,38
Finlandia	126,00	1,20	1,69	6,49	12,75	3,46	9,73	0,17	12,15	1,77	23,01	1,78	3,28	8,34	1,31	3,84	4,07	0,83	5,78	0,35	3,18	4,65
Francia	127,95	1,87	1,67	4,21	15,96	3,27	6,58	0,40	10,47	1,50	27,81	4,31	2,97	8,21	2,01	2,79	3,49	0,61	4,35	0,25	2,27	5,03
Grecia	112,56	0,99	0,61	6,15	10,24	7,35	5,99	0,30	11,10	0,83	20,91	3,14	1,97	5,56	1,85	1,80	6,55	0,46	1,77	0,87	1,59	4,65
Holanda	159,58	1,79	2,96	5,29	19,52	1,72	8,20	0,35	21,25	2,21	35,85	2,97	3,27	9,73	2,50	3,72	4,08	0,55	5,08	0,33	3,12	4,48
Irlanda	171,34	2,12	4,77	6,52	17,17	2,74	8,44	0,29	27,68	2,39	32,30	4,66	2,40	12,31	2,18	2,63	4,35	0,58	6,24	0,57	3,23	4,63
Italia	132,54	1,44	0,98	9,40	15,55	6,83	7,56	0,29	11,92	1,44	26,04	2,90	3,21	6,61	1,77	2,25	3,30	0,78	4,72	0,31	2,38	5,01
Luxemburgo	144,47	5,03	1,40	6,52	19,07	3,17	7,92	0,95	16,53	2,17	21,72	3,20	1,56	9,04	1,03	1,72	8,80	0,93	4,60	0,24	2,94	5,89
Portugal	117,64	1,05	1,41	13,50	15,50	2,75	5,28	0,41	6,87	1,05	23,59	5,29	3,80	5,61	1,73	1,48	3,14	0,78	3,03	0,55	2,00	4,67
Suecia	138,36	1,14	1,40	4,36	15,30	3,59	9,97	0,08	17,80	2,22	24,56	3,29	3,14	8,86	2,00	4,38	4,36	0,51	4,80	0,22	2,64	5,14
Reino Unido	167,93	1,67	5,08	5,71	16,88	2,04	7,14	0,45	30,26	2,12	32,95	4,16	2,56	11,58	3,29	2,87	3,98	0,46	4,78	0,37	2,65	4,05
U. Europea	141,23	1,63	1,94	7,27	17,35	3,72	7,43	0,34	15,47	1,63	28,28	3,97	2,94	8,62	2,31	2,90	4,00	0,68	4,26	0,38	2,50	4,76

1.1.3. PREVENCIÓN Y CONTROL

Petersen⁵² realizó una revisión acerca de la prevención del cáncer de cabeza y cuello. Puntualiza que el cáncer de cabeza y cuello, es el responsable de aproximadamente el 20% de las muertes en los países desarrollados y del 10% en los países no desarrollados. Se calcula que en el año 2020 se diagnosticarán cada año 15 millones de casos nuevos de cáncer de cabeza y cuello y que 10 millones de casos morirán por esta causa.

La Asamblea Mundial de la Salud (W.H.A.) en 2007, estableció unos pasos para el control de dicha enfermedad, tales como involucrar al profesional de atención primaria para la detección precoz del cáncer oral, realizar un programa de prevención de dicho cáncer (advertencias relacionadas con el tabaco, el alcohol, la dieta⁵³...).

1.1.4. ETIOLOGÍA

La etiología del cáncer de cabeza y cuello permanece desconocida. No obstante, se conoce la existencia de factores de riesgo que pueden actuar como agentes carcinógenos a la hora de producir el cáncer oral .

El desarrollo de un carcinoma de células escamosas de la mucosa oral está precedido por una serie de estadios precursores a niveles moleculares y genéticos que por último inducen a cambios microscópicos en el epitelio oral que se traducen en lesiones detectables clínicamente. Los estudios de carcinogénesis demuestran que esta transformación es el resultado de agresiones concatenadas y sucesivas⁵⁴. En el cáncer oral está demostrado que el tabaco y el alcohol son dos de los agentes que están implicados en estas agresiones al ADN nuclear⁵⁵, afectándose los genes supresores tumorales reguladores del crecimiento celular, los protooncogenes inhibidores del crecimiento (antioncogenes) y los agentes reguladores de la apoptosis. Los genes supresores tumorales están implicados en diversos procesos de división celular: la regulación de la expresión genética, control del ciclo celular, programación de la muerte celular y estabilidad del genoma. La pérdida de actividad de estos genes provoca la incapacidad de respuesta a los mecanismos de control que regulan la división celular; de modo que se produce una proliferación más o menos incontrolada de la célula, lo cual conduce, en ocasiones, al desarrollo de neoplasias y a la evolución de las mismas hacia procesos tumorales más agresivos. Destacamos la p53, Rb, p73y p16^{56, 57}.

1.1.4.1. FACTORES DE RIESGO

En el cáncer de cabeza y cuello, los factores de riesgo más importantes son el hábito tabáquico y el exceso de alcohol ⁵⁸. La combinación tabaco más alcohol parece multiplicar los riesgos, aunque son factores que actúan de manera independiente. El 25% de los casos de cáncer oral se atribuyen al consumo de tabaco y 7-19% al alcohol ⁵⁹. Tanto la prevalencia como la tasa de incidencia y la tasa de mortalidad del COCE varían ampliamente entre las diferentes partes del mundo, en función de los diferentes parámetros que inducen su aparición, es decir los factores de riesgo, como es el caso de la India, el país donde más casos existen de cáncer oral debido a la costumbre de mascar tabaco que es incluso más perjudicial que el fumado¹⁹.

En principio existe un acuerdo unánime en la observación que el consumo de alcohol estaría más relacionado con la localización de los COCE en las zonas más posteriores de la cavidad bucal, y existiría un mayor riesgo relativo en los consumidores de alcohol en el emplazamiento de cáncer en el suelo de boca que en la lengua. El riesgo relativo asociado con el tabaco fumado parece tener una mayor presencia en la zona retromolar, seguida por el suelo de boca que para la lengua. Por otro lado, a las distintas formas de consumir tabaco, se atribuyen diferentes efectos carcinógenos; el tabaco inhalado produce efecto cancerígeno en los pulmones y laringe; sin embargo el tabaco mascado, los efectos se dan a nivel de suelo de boca, lengua y trígono retromolar ⁶⁰. El COCE de labio se ha relacionado estrechamente con el consumo del tabaco, pero junto a este factor la exposición al sol ha jugado un papel determinante siendo la pigmentación un factor de protección principal. La disminución de la tasa de incidencia del COCE de labio en las últimas décadas, aún cuando la exposición a la radiación solar se ha incrementado, se explica, al existir protector de labios con filtro, y junto con que cada vez se fuma menos en pipa, el cáncer de labio hoy en día tiene un diagnóstico muy precoz y un pronóstico muy favorable ⁶¹.

Otros factores relacionados en el desarrollo del cáncer oral son los factores dietéticos (deficiencia de hierro, de vitamina C, de zinc, de cobre) ⁵⁹; el 10-15% de los cánceres orales se deben a este factor.

Las lesiones precancerosas (leucoplasia, eritroplasia, lupus eritematoso, liquen plano)^{7, 62} son otros factores de riesgo en el cáncer oral.

Las infecciones víricas (principalmente por *virus del papiloma humano* VPH⁶³ y *herpes virus tipo I* HVS-I⁶⁴), son otro factor de riesgo en el cáncer oral. Otro tipo de infecciones es la producida por *Candida albicans* de las capas queratinizadas de la superficie epitelial de las lesiones displásicas⁶⁵.

Dentro de los factores irritativos locales hay que considerar la presencia de dientes en mal estado⁶⁶⁻⁷¹, como casos con enfermedad periodontal⁷² sin olvidar las prótesis mal adaptadas⁷³.

1.1.5. CLÍNICA

El perfil clásico de un paciente con cáncer oral es un individuo de unos 45 años gran fumador y gran bebedor.

Inicialmente el carcinoma oral es asintomático y con frecuencia pasa inadvertido. Muchos cánceres asientan sobre una mucosa normal, pero en algunos casos pueden estar precedidos de una lesión precancerosa clínicamente evidente, especialmente una leucoplasia o una eritroplasia⁶².

La apariencia clínica de las lesiones tempranas del cáncer oral es muy variable, pudiéndose presentar como una úlcera, un área blanca o roja o un nódulo o fisura. En un estudio prospectivo sobre 222 carcinomas orales asintomáticos, se comprobó como en el 28% de los casos se trataba de lesiones rojas de la mucosa oral (eritroplasia) y en el 62% eran lesiones rojo/blancas (eritroleucoplasia). En el período de cáncer oral se presenta como lesiones induradas, adoptando un crecimiento exofítico, ulcerado o verrugoso⁶².

El punto de partida del cáncer de labio puede ser una leucoplasia y cuando el tumor crece, invade piel y el músculo orbicular de los labios. Puede presentarse clínicamente de forma exofítica, ulcerado, infiltrante y verrucoso. Tiene preferencia por el labio inferior⁷⁴ con mínima presencia en el labio superior (alrededor del 5%). Se localiza especialmente en la parte intermedia, desde la línea media y la comisura, en ésta última es rara como tumor primario⁷⁵. La diseminación linfática suele ser tardía; 5-10% presentan adenopatías patológicas en el momento del diagnóstico. Este grupo de enfermos generalmente son portadores de grandes tumores, que se localizan o invaden la comisura, son de alto grado histológico y/o infiltran la piel⁷⁶. El primer escalón ganglionar son los ganglios submentonianos y submaxilares, que posteriormente drenan a los ganglios de la yugular interna. Del labio superior parten linfáticos que drenan a los ganglios pre y postauriculares e intraparotídeos. La diseminación a distancia es menor del 1% de los pacientes con afectación ganglionar⁷⁷.

Los carcinomas de lengua suelen manifestarse sobre lesiones precancerosas leucoplásicas o eritroplásicas⁶². La mayoría de las lesiones se inician en un área circunscrita de epitelio. La lesión suele ser inicialmente plana y lisa con un color blanco rosado, en la que en numerosas ocasiones podemos encontrar un componente eritroplásico. Al evolucionar, aparecerá induración y el tumor

crecerá en superficie y profundidad dando lugar a lesiones exofíticas o a úlceras profundas con márgenes indurados ⁷⁸. Los enfermos portadores de un tumor incipiente de lengua móvil acusan irritación y dolor en lengua, cuando la lesión es más avanzada imposibilita una buena alimentación y se acompaña de dolor y otalgia refleja.

El carcinoma epidermoide de mucosa yugal, generalmente parte de lesiones preexistentes, como leucoplasias y eritroplasias. Es más frecuente en hombres y en edades más avanzadas. Su forma de presentación microscópica suele ser la forma verrucosa y exofítica ⁷⁹.

El carcinoma epidermoide de encía, dada la estrecha relación entre la mucosa y el periostio mandibular, invade tempranamente el hueso. La metástasis ganglionar dependerá de la localización tumoral ⁸⁰.

Respecto al paladar duro, el adenocarcinoma es el tumor más frecuente, por la presencia de las glándulas salivales menores; le sigue el carcinoma epidermoide bien diferenciado. Su proximidad al hueso contribuye a una temprana infiltración del mismo ⁸¹.

El cuadro clínico de los tumores de parótida suele corresponder a una masa o un crecimiento excesivo en los últimos meses como primer signo de presentación, generalmente con dolor moderado e intermitente ⁸². Cuando evoluciona, puede infiltrar la piel y llegar a ulcerarse. Si hay un compromiso importante del lóbulo profundo, estará comprometido el nervio facial (VII par craneal), y se producirá una protusión del paladar y del área amigdalara ⁸³.

Los tumores faríngeos dependiendo de la localización tumoral presentaran diferente sintomatología.

Los tumores de nasofaringe cuando están en la parte anterior (fosa nasal posterior) presentan un cuadro de obstrucción nasal, rinolalia, epistaxis y supuración sanguinolenta. Si están localizados en las paredes laterales y obstruyen la trompa de Eustaquio, producirán sordera unilateral, supuración y otalgia. El cuadro neurológico dependerá de la afectación de los diferentes pares craneales, cuando haya infiltración de la base del cráneo. Los más frecuentes afectados son: V-VI (rama oftálmica del trigémino y motor ocular externo) ³².

La clínica de los tumores de orofaringe es variada en función de su localización; los situados en la base de la lengua, suelen presentar una sintomatología tardía, inicialmente molestias de garganta, sensación de irritación o cuerpo extraño y cuando los tumores son de mayor tamaño aparece disfagia, odinofagia, otalgia refleja y lengua fija (anquiloglosia) que imposibilita la fonación y deglución. Los tumores de amígdala suelen ser lesiones ulceradas y exofíticas con trastornos en la deglución, trismus. La presencia de adenopatía cervical suele ser el primer signo de cáncer orofaríngeo ³³.

La clínica de los tumores de hipofaringe en el momento de la presentación son sensación de cuerpo extraño en la garganta, odinofagia, disfagia, otalgia, hemoptisis, voz algodonosa, pérdida de peso. La tumoración cervical, que corresponde a adenopatías, es con frecuencia el primer motivo de consulta. En ocasiones refieren también otalgia referida, siendo esto indicio de infiltración del nervio laríngeo superior. La afectación de los ganglios linfáticos retrofaríngeos puede causar un síndrome de dolor y rigidez cervical. Cambios en la voz asociados con lesiones del seno piriforme es un síntoma tardío y supone una afectación de las cuerdas vocales por invasión de la endolaringe o del nervio laríngeo recurrente ³⁴. En general, la distribución de las metástasis del cáncer de hipofaringe es a todos los niveles cervicales. La cadena yugular es la afectada con mayor frecuencia por las metástasis, siendo el nivel II el sitio más común ⁸³.

En el tumor de laringe, los síntomas difieren según la localización concreta del tumor dentro de la laringe (glotis, supraglotis, subglotis). En la glotis, se localizan las cuerdas vocales, y por tanto cualquier cambio que se produzca sobre ellas dará lugar a una disfonía (ronquera) que en el inicio puede ser intermitente, hasta hacerse constante y progresiva ³⁶. Cuando la tumoración se localiza en la supraglotis, puede no dar síntomas precoces originándose éstos con el crecimiento tumoral y la afectación de estructuras adyacentes. Cuando aparecen, el enfermo se queja de dolor de garganta, odinofagia, otalgia refleja y cambios en la voz por extensión del crecimiento hacia las cuerdas vocales, o la presencia de adenopatías. Los tumores con origen subglótico, pueden manifestarse como disfonía por afectación secundaria de las cuerdas vocales, o por dificultad respiratoria, por ocupación de la luz laringo-traqueal.

En los tumores de fosas nasales, el cuadro clínico se presenta con taponamiento nasal y supuración unilateral y puede ir acompañada de cefalea frontal y epistaxis intermitente⁴¹.

En los tumores de senos maxilares suele haber una historia previa de sinusitis crónica, con síntomas orales como: dolor inexplicable dental superior, trismus, expansión del paladar duro o del reborde alveolar, y presencia de tumor en la cavidad oral por destrucción y erosión de la pared del seno. Además pueden aparecer síntomas oculares como: lagrimeo unilateral, diplopia, afectación palpebral, dolor orbitario y exoftalmos unilateral. Los síntomas faciales son: parestesia en mejilla por afectación del nervio infraorbitario, dolor, asimetría facial con un aumento del volumen e inflamación del lado afecto. Dada la baja cantidad de linfáticos, en los senos paranasales, las metastásis ganglionares son poco frecuentes ⁴¹.

1.1.6. CLASIFICACIÓN DE CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Para la estadificación del tumor primario se sigue la clasificación TNM en estadios clínicos valorando el tamaño del tumor (T), la afectación de ganglios linfáticos (N) y la presencia de metastásis a distancia (M).

El pronóstico del cáncer de cabeza y cuello dependerá de diversos factores:

- de su localización: el carcinoma de labio es fácilmente detectable y tiene una supervivencia a los cinco años de más del 70% , sin embargo, los situados en la parte posterior de la cavidad oral se detectan más tardíamente y la supervivencia a los cinco años es inferior al 30% ⁵.

- estadio TNM.

Las clasificaciones más utilizadas son UICC ⁸⁴ y AJCC ⁸⁵⁻⁸⁹.

1.1.6.1. CAVIDAD ORAL Y LABIOS

La clasificación TNM, el estadiaje del cáncer de labio y cavidad oral se refleja en las Tablas VI⁸⁵ y VII⁸⁵.

TABLA VI CLASIFICACIÓN CLÍNICA TNM, TUMORES DE CAVIDAD ORAL Y LABIO (ACJJ 2010)
Lip and oral cavity. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010. pp. 29-35⁸⁵.

T	Tumor primario.
Tx	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No existen signos de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	Tumor de diámetro máximo menor o igual a 2cm.
T2	Tumor de diámetro máximo de 2 cm. y menor o igual de 4 cm.
T3	Tumor de mayor diámetro de 4 cm.
T4a	Labio: tumor que invade estructuras adyacentes, por ejemplo, atravesando la cortical de hueso, el nervio alveolar inferior, el suelo de la boca, la piel de la cara. Cavidad oral: tumor que invade estructuras adyacentes, por ejemplo atravesando la cortical del hueso, musculatura profunda (extrínseca) de la lengua, seno maxilar, piel.
T4b	El tumor invade el espacio masticatorio, las placas pterigoides o la base del cráneo, o envuelve la arteria carótida interna.
N	Ganglio linfático.
Nx/PNx	No se puede evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0/PN0	No se demuestran metástasis ganglionares regionales.
N1/PN1	Metástasis en un ganglio homolateral, con un diámetro máximo menor de 3 cm.
N2/PN2	Metástasis en un ganglio homolateral, con un diámetro máximo mayor o igual a 3cm. pero menor o igual a 6 cm. o en varios ganglios homolaterales, pero ninguno con un diámetro máximo mayor de 6 cm. o en ganglios bilaterales o contralaterales pero ninguno con un diámetro máximo mayor a 6 cm.
N2a/PN2a	Metástasis en un ganglio homolateral, con un diámetro máximo de 3 cm. pero menor o igual a 6 cm.
N2b/PN2b	Metástasis en varios ganglios homolaterales pero ninguno con un diámetro mayor de 6 cm.
N2c/PN2c	Metástasis en ganglios bilaterales o contralaterales pero ninguno con un diámetro mayor de 6 cm.
N3/PN3	Metástasis en un ganglio linfático, con un diámetro mayor de 6 cm.
M0	No metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.

TABLA VII ACJJ ESTADIOS CAVIDAD ORAL Y LABIO

Lip and oral cavity. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010. pp. 29-35⁸⁵.

Estadio 0	Tis N0M0
Estadio I	T1N0M0
Estadio II	T2N0M0
Estadio III	T3N0M0 T1N1M0 T2N1M0 T3N1M0
Estadio IV A	T4aN0M0 T4aN1M0 Cualquier TN2M0
Estadio IV B	Cualquier T N3M0 T4b cualquier N M0
Estadio IV C	Cualquier T N, M1

1.1.6.2. FARINGE (Tablas VIII ⁸⁶, IX ⁸⁶ y X ⁸⁶)

TABLA VIII CLASIFICACIÓN ANATOMO-CLÍNICA TNM (AJCC 2010 NASOFARINGE)

Pharynx. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010. pp.41-56 ⁸⁶

Tx	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No existen signos de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ .
T1	Tumor limitado a la nasofaringe.
T2	Tumor que se extiende a los tejidos blandos y/o la fosa nasal.
T2A	Sin extensión parafaríngea.
T2B	Con extensión parafaríngea.
T3	Tumor que invade estructuras óseas y/o senos paranasales.
T4	Tumor con extensión intracraneal y/o afectación de pares craneales, fosa infratemporal, hipofaringe u órbita.
Nx	No se puede evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No se demuestran metástasis ganglionares regionales.
N1	Metástasis de un ganglio cervical unilateral, menor de 6 cm., en su diámetro máximo, por encima de la fosa supraclavicular.
N2	Metástasis bilateral de uno o varios ganglios menor de 6 cm. en diámetro máximo, por encima de la fosa supraclavicular.
N3	Metástasis en uno o varios ganglios.
N3A	Mayor de 6 cm. en su diámetro máximo.
N3B	Extensión a la fosa supraclavicular.

TABLA IX ESTADIOS NASOFARINGE

Pharynx. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010. pp. 41-56⁸⁶.

Estadio I	T1N0M0
Estadio II	T2N0M0, T1N1M0, T2N1M0
Estadio III	T1-T2 N2M0, T3N0M0, T3N1M0, T3N2M0
Estadio IV	(A)T4N0M0, T4N1-N2M0 (B) CualqueTN3M0 (C) Cualquier T, Cualquier N, MI

TABLA X CLASIFICACIÓN ANATOMO-CLÍNICA TNM OROFARINGE

Pharynx. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010. pp. 41-56⁸⁶.

T	Tumor primario.
Tx	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No existen signos de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	Tumor de diámetro máximo menor o igual a 2 cm.
T2	Tumor de diámetro máximo mayor a 2 cm. pero inferior a 4 cm.
T3	Tumor de diámetro máximo mayor de 4 cm.
T4a	Tumor que invade estructuras adyacentes, por ejemplo, músculos pterigoideo medio, mandíbula, paladar duro, musculatura profunda de la lengua, laringe.
T4b	Tumor que invade estructuras adyacentes, por ejemplo, músculos pterigoideos laterales, nasofaringe lateral, base del cráneo.
N M	Igual que en la cavidad oral.

1.1.6.3. LARINGE (Tabla XI ⁸⁷)

TABLA XI CLASIFICACIÓN ANATOMO-CLÍNICA TNM (2010)

Laryngeal. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010. pp. 57-67 ⁸⁷.

T1 (SUPRAGLOTIS)	Tumor limitado a una sublocalización (bandas ventriculares aritenoides, epiglotis, suprahioidea, epiglotis, suprahioidea, intrahioidea, repliegue ariepiglótico) de la supraglotis con movilidad normal de las cuerdas vocales.
T2 (SUPRAGLOTIS)	Tumor que invade la mucosa de más de una sublocalización adyacente de la supraglotis o de una región fuera de la supraglotis (mucosa de la base de la lengua, de la fosilla glosopiglotica "vallécula", de la pared medial del seno piriforme) sin fijación de la glotis.
T3 (SUPRAGLOTIS)	Tumor limitado a la laringe, con fijación de las cuerdas vocales y/o que invade la región postcricoidea y/o los tejidos preepiglóticos.
T4a (SUPRAGLOTIS)	El tumor se disemina a través del cartílago tiroideo o invade los tejidos más allá de la laringe (por ejemplo, la tráquea, los tejidos blandos del cuello, incluso el músculo extrínseco profundo de la lengua, los músculos fusiformes, la tiroides o el esófago).
T4b (SUPRAGLOTIS)	El tumor invade el espacio prevertebral, enfunda la arteria carótida o invade las estructuras mediastínicas.

T1 (GLOTIS)	Tumor limitado a la(s) cuerda(s) vocale(s) (puede afectar a las comisuras anterior o posterior) con movilidad normal.
T1a (GLOTIS)	El tumor está confinado en una cuerda vocal.
T1b (GLOTIS)	El tumor compromete ambas cuerdas vocales.
T2 (GLOTIS)	Tumor que se extiende a la supraglotis y/o subglotis y/o con disminución de la movilidad de las cuerdas.
T3 (GLOTIS)	Tumor limitado a la laringe con fijación a las cuerdas vocales.
T4a (GLOTIS)	Tumor que invade el cartílago tiroides y/o se extiende a otros tejidos, que sobrepasa la laringe: traquea, tejidos blandos del cuello, tiroides, faringe.
T4b (GLOTIS)	El tumor invade el espacio prevertebral, enfunda la arteria carótida o invade las estructuras mediastínicas.

T1 (SUBGLOTIS)	Tumor limitado a la subglotis.
T2 (SUBGLOTIS)	Tumor que se extiende a una o ambas cuerdas vocales, con movilidad normal o disminuida.
T3 (SUBGLOTIS)	Tumor limitado a la laringe, con fijación de las cuerdas vocales.
T4a (SUBGLOTIS)	Tumor que invade el cartílago tiroides o cricoides y/o se extiende a otros tejidos que sobrepasa la laringe (traquea, tejidos blandos del cuello, tiroides, esófago).
T4b (SUBGLOTIS)	El tumor invade el espacio prevertebral, enfunda la arteria carótida o invade las estructuras mediastínicas.
N y M (LARINGE)	Igual que en cavidad oral.

1.1.6.4. GLÁNDULAS SALIVALES (Tablas XII⁸⁸, XIII⁸⁸)

TABLA XII CLASIFICACIÓN ANATOMO-CLÍNICA TNM (2010)

Major salivary glands (parotid, submandibular, and sublingual). En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010. pp. 79-86⁸⁸.

T	Tumor primario.
Tx	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No existen signos de tumor primario.
T1	Tumor de diámetro máximo menor o igual a 2 cm. sin extensión extraparenquimatosa.
T2	Tumor de diámetro máximo mayor de 2 cm. pero menor o igual a 4 cm. sin extensión extraparenquimatosa.
T3	Tumor que tiene extensión extraparenquimatosa sin afectación de VII par craneal y/o de mas de 4cm. pero menos de 6 cm. de dimensión máxima.
T4a	El tumor invade la piel, la mandíbula, el canal auditivo o el nervio facial.
T4b	Tumor que invade la base del cráneo, el VII par craneal y/o excede de 6cm. de dimensión máxima.
N M	Igual que el resto de localizaciones de cabeza y cuello.

TABLA XIII ESTADIAJE GLÁNDULAS SALIVALES

Major salivary glands (parotid, submandibular, and sublingual). En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010. pp. 79-86⁸⁸.

ESTADIO I	T1N0M0
ESTADIO II	T2N0M0
ESTADIO III	T3N0M0 T3N1M0 T1N1M0 T2N1M0
ESTADIO IVa	T4aN0M0 T4aN1M0 T3N1M0 T4N1M0 Cualquier T1-T2-T3-T4a-N2M0
ESTADIO IVb	T4b cualquier N M0 Cualquier T N3 M0 Cualquier T cualquier N M1

1.1.6.5. FOSAS NASALES Y SENOS PARANASALES (Tablas XIV⁸⁹ y XV⁸⁹)

TABLA XIV CLASIFICACIÓN ANATOMO-CLÍNICA TNM (2010)

Paranasal sinus and nasal cavity. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010. pp. 69-78.

T1 (SENO MAXILAR)	Tumor limitado a la mucosa del antro, sin erosión o destrucción de hueso.
T2 (SENO MAXILAR)	Tumor que produce erosión o destrucción del hueso, excepto de la pared posterior del antro, incluida la extensión al paladar duro y/o al meato nasal medio.
T3 (SENO MAXILAR)	Tumor que invade cualquiera de las siguientes estructuras hueso de la pared posterior del seno maxilar, tejido subcutáneo, piel de la mejilla suelo o pared medial de la órbita, fosa infratemporal, láminas pterigoideas y senos etmoidales.
T4a (SENO MAXILAR)	Tumor que invade los contenidos de las órbitas más allá del suelo de la órbita o de su pared medial incluidos el vértice y/o cualquiera de los siguientes: lámina cribiforme, base del cráneo, nasofaringe, seno etmoidal y seno frontal.
T4b (SENO MAXILAR)	El tumor invade cualquiera de los siguientes: vértice orbital, dura, cerebro, fosa media craneal, nervios craneales a parte del nervio trigémino (V_2), de la división maxilar, nasofaringe o el canal basilar.

T1 (FOSAS NASALES Y SENOS ETMOIDAL)	Tumor confinado a una localización con o sin erosión ósea.
T2 (FOSAS NASALES Y SENOS ETMOIDAL)	Tumor que invade dos localizaciones en una misma región, o se extiende, a adyacente región alcanzando el complejo nasoetmoidal, con o sin invasión ósea.
T3 (FOSAS NASALES Y SENOS ETMOIDAL)	Tumor que se extiende a la órbita anterior y/o seno maxilar, paladar y lámina cribiforme.
T4a (FOSAS NASALES Y SENOS ETMOIDAL)	Tumor con extensión intracraneal, extensión orbital, incluido el vértice, afectando al esferoide y/o seno frontal y/o piel de la nariz.
T4b (FOSAS NASALES Y SENOS ETMOIDAL)	El tumor invade cualquiera de los siguientes: vértice orbital, dura, cerebro, medio de la fosa craneal, nervios craneales aparte de (V_2), nasofaringe, o el canal basilar.

TABLA XV ESTADIOS

Paranasal sinus and nasal cavity. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010. pp. 69-78⁸⁹.

ESTADIO I	ESTADIO II	ESTADIO III	ESTADIO IVa	ESTADIO IVb	ESTADIO Ivc
T1N0M0	T2N0M0	T3N0M0	T4aN0M0	T4b cualquier N M0	Cualquier T, cualquier N M1
		T1N1M0	T4aN1M0	Cualquier T, N3M0	
		T2N1M0	T1N2M0		
		T2N1M0	T2N2M0		
		T3N1M0	T3N2M0		
			T4aN2M0		

La región de cabeza y cuello tiene una rica red de linfáticos que drenan desde la base del cráneo a través de los ganglios yugulares, los espinales accesorios, atravesando los ganglios cervicales bajos, a la confluencia de las venas subclavia y yugular, hasta el conducto torácico en el lado izquierdo y el conducto linfático en el lado derecho.

Generalmente el drenaje linfático es ipsilateral, pero hay estructuras como el paladar blando, la amígdala, la base de la lengua, pared posterior laríngea y especialmente la nasofaringe que tienen un drenaje bilateral.

Es mínimo o nulo de linfáticos: las cuerdas vocales, senos paranasales y el oído medio.

Los ganglios retrofaríngeos que se afectan frecuentemente en cáncer de nasofaringe y orofaringe, están localizados en el espacio retrofaríngeo, que se extiende cranealmente desde la base del cráneo, llegando a nivel de la tercera vértebra cervical. Este espacio que se encuentra anteriormente limitado por el músculo constrictor laríngeo y posteriormente por la fascia prevertebral. Lo forman dos grupos (medial y lateral). El medial generalmente formado por dos ganglios próximos a la línea media. El lateral apoyado medialmente sobre la arteria carótida, el más superior de este grupo es llamado ganglio de Rouviere ⁴¹. Tabla XVI ⁹⁰.

**TABLA XVI COMPARACIÓN DE ATLAS TNM Y LA CLASIFICACIÓN DE ROBBINS DE LOS NIVELES
GANGLIONARES DE CUELLO**

Robbins KT, Clayman G, Levine PA, editores. Neck Dissection classification Update. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002 128:731-738⁹⁰.

Nº del Grupo	Atlas TNM Terminología	Clasificación de Robbins
1.	Gg submentonianos	I a grupo submentoniano
2.	Gg submandibulares	I b grupo submandibular
3.	Gg yugulares craneales	II grupo yugular superior
4.	Gg yugular medio	III grupo yugular medio
5.	Gg yugulares caudales	IV grupo yugular inferior
6.	Gg cervicales dorsales y del nervio espinal accesorio	V grupo yugular del triángulo posterior
7.	Gg supraclaviculares	V grupo del triangulo posterior
8.	Gg prelaríngeos y paratraqueales	VI grupo del compartimento anterior
9.	Gg retrofaríngeos	
10.	Gg parotídeos	
11.	Gg bucales	
12.	Gg retroauriculares y occipitales	

1.1.7. SITUACIÓN EN ESPAÑA

La incidencia a partir de registros de cáncer y la mortalidad a partir de los certificados de defunción son los indicadores fundamentales para analizar los patrones epidemiológicos del cáncer. El monográfico “La situación del cáncer en España” editado por el Ministerio de Sanidad y Consumo y los boletines que recoge la AECC son fuentes de información que aportan las tasas de incidencia, mortalidad y supervivencia del cáncer que en este caso hacen referencia al año 2002²¹. Más del 90% de los cánceres de cabeza y cuello se observan en personas mayores de 45 años.

En España, el cáncer oral es el sexto tumor más prevalente y en hombres es responsable del 5% de todos los casos de cáncer que existen en este sexo. Según datos de IARC (globocan 2002)¹⁹ se estiman en nuestro país 3.524 casos a 1 año y 12.350 a 5 años. En mujeres la prevalencia estimada es inferior, estimándose 821 y 3.136 casos a 1 y 5 años respectivamente. Las localizaciones intraorales más frecuentes son: la lengua (25,1%) y el suelo de la boca (10,2%)^{19, 21}. Respecto al cáncer de faringe, según los datos de IARC¹⁹ los hombres presentan una prevalencia a 5 años de 4.653 casos y las mujeres una prevalencia de 352 casos. Los cánceres de labio son tumores relativamente frecuentes en nuestro país. La incidencia es de 5,7-12,9 casos/100.000 habitantes al año en el caso de los varones y de 0,6-2,1 casos/100.000 en el caso de las mujeres²¹.

El número estimado de nuevos casos de cáncer oral en España en el año 2002 fue de 4036 varones y de 956 mujeres^{20, 21}. La tasa ajustada a la población mundial de cáncer oral se refleja en la Tabla XVII⁴².

Tabla XVII Tasa ajustada a la población mundial de cáncer oral en España (nuevos casos por 100.000 hab. / año) El cáncer en España. 2008;1-5 (fecha de acceso 14-11-10). Disponible en URL: http://www.aec.es ⁴² .		
	Hombres	Mujeres
Albacete	15,0	2,2
Asturias	8,3	2,3
Canarias	14,5	2,5
Cuenca	13,6	2,3
Gerona	9,8	2,4
Granada	16,0	2,9
Murcia	15,2	2,9
Navarra	10,5	2,5
País vasco	12,7	2,6
Tarragona	11,0	1,6
Zaragoza	8,1	1,6

Los datos en España de 1991 a 2000 reflejaron que el número de muertes ha disminuido en la localización de la cavidad oral en un 0,96% ^{20, 21}.

El número de muertes por cáncer en España en el año 2002 es de 63.983 en los varones y de 35.097 en las mujeres ^{20, 21}.

En el año 2003 murieron en España 60.412 hombres (Tabla XVIII) y 35.845 mujeres (Tabla XIX). Los casos de cáncer de cavidad oral en los hombres fueron de 1.800, labio 50, nasofaringe 143 y laringe 1.624. Los casos de cavidad oral en las mujeres fueron de 365, 6 de labio, 45 de nasofaringe y 88 de laringe.

Tabla XVIII Mortalidad por Cáncer en España. 2003. Sexo Masculino El cáncer en España. 2008;1-5 (fecha de acceso 14-11-10). Disponible en URL:http://www.aec.es ⁴²						
CIE 10	Localización	Nº muertes	Edad media	TB	TAE	TAM
C00-14	Cavidad Oral	1800	63	8,73	8,12	5,78
C00	Labio	50	70,4	0,24	0,20	0,13
C11	Nasofaringe	143	61,4	0,69	0,65	0,47
C15	Esófago	1584	65,7	7,68	6,90	4,47
C16	Estómago	3536	69,6	17,14	14	9,08
C18-21	Colorrectal	7085	70,8	34,35	27,4	17,4
C22.0	Hígado	1797	68,6	8,71	7,31	4,87
C23-24	Vesícula	469	71,7	2,27	1,79	1,11
C25	Páncreas	2384	67,9	11,56	9,81	6,59
C45.1 y C48	Peritoneo	110	66,4	0,53	0,45	0,31
C30-31	Fosas nasales	65	65,3	0,32	0,27	0,19
C32	Laringe	1624	66,6	7,87	6,95	4,74
C33-34	Pulmón	16503	68,1	80,01	67,9	45,5
C38.4 y C45.0	Pleura	141	68,9	0,68	0,57	0,38
C40-41	Huesos	165	55,3	0,80	0,69	0,57
C47,C49	Conectivo	219	58,5	1,06	0,93	0,73
C43	Melanoma	407	64,4	1,97	1,70	1,18
C44	Piel	253	72,5	1,23	0,92	0,55
C50	Mama	64	69,1	0,31	0,26	0,17
C61	Próstata	5597	75,1	27,14	19,63	1,15
C62	Testículo	47	50,7	0,23	0,19	0,16
C67	Vejiga	3562	72,3	17,27	13,41	8,27
C64-66 y 68	Riñón	1207	68,6	5,85	4,85	3,22
C70-72	SNC	1410	62,3	6,84	6,15	4,60
C73	Tiroides	86	66,2	0,42	0,36	0,25
C81	LH	158	56,4	0,77	0,66	0,52
C82-85 y 96	LNH	1320	66,8	6,40	5,33	3,62
C90	Mieloma	790	71,4	3,83	3,04	1,92
C91-95	Leucemias	1673	66,1	8,11	6,65	4,71
C00-97	TOTAL	60412	69	292,9	241,3	158,6

TB=Tasa Bruta

TAE=Tasa ajustada a la población europea

TAM=Tasa ajustada a la población mundial

Tabla XIX Mortalidad por Cáncer en España. 2003. Sexo Femenino. El cáncer en España. 2008;1-5 (fecha de acceso 14-11-10). Disponible en URL:http://www.aec.es ⁴².						
CIE 10	Localización	Nº muertes	Edad media	TB	TAE	TAM
C00-14	Cavidad Oral	395	68,1	1,85	1,26	0,85
C00	Labio	6	77,5	0,03	0,01	0,01
C11	Nasofaringe	45	65,7	0,21	0,16	0,11
C15	Esófago	239	70	1,12	0,72	0,47
C16	Estómago	2317	71,4	10,84	6,54	4,20
C18-21	Colorrectal	5373	71,7	25,13	15,02	9,53
C22.0	Hígado	662	72,5	3,10	1,82	1,16
C23-24	Vesícula	829	73,7	3,88	2,17	1,33
C25	Páncreas	2040	71,9	9,54	5,81	3,73
C45.1 y C48	Peritoneo	115	70,8	0,54	0,35	0,23
C30-31	Fosas nasales	21	64,4	0,1	0,07	0,05
C32	Laringe	88	66,5	0,41	0,30	0,21
C33-34	Pulmón	2251	66,6	10,53	7,62	5,30
C38.4 y C45.0	Pleura	62	68,7	0,29	0,20	0,13
C40-41	Huesos	109	58	0,51	0,38	0,32
C47,C49	Conectivo	201	61,4	0,94	0,72	0,56
C43	Melanoma	354	65,3	1,66	1,19	0,84
C44	Piel	194	76	0,91	0,43	0,23
C50	Mama	5895	66,6	27,58	20,01	13,86
C53	Cuello Útero	535	61,5	2,50	2,03	1,49
C54	Cuerpo Útero	859	71	4,02	2,60	1,72
C56-57	Ovario	1933	67,5	9,04	6,49	4,50
C51-52	Otros Org.Gen.F.	332	73,4	1,55	0,86	0,52
C67	Vejiga	725	74,2	3,39	1,80	1,07
C64-66 y 68	Riñón	599	70,4	2,80	1,75	1,16
C70-72	SNC	1078	66	5,04	3,70	2,80
C73	Tiroides	174	71	0,81	0,52	0,34
C81	LH	91	62,1	0,43	0,31	0,24
C82-85 y 96	LNH	1131	69,6	5,29	3,55	2,25
C90	Mieloma	791	72,2	3,70	2,24	1,43
C91-95	Leucemias	1367	67,9	6,39	4,11	2,95
C00-97	TOTAL	35845	69,6	167,7	108,5	72,5

TB=Tasa Bruta

TAE=Tasa ajustada a la población europea

TAM=Tasa ajustada a la población mundial

En el año 2005 murieron en España 96.499 personas por cáncer: 60.412 hombres y 35.845 mujeres. La edad media de todos los pacientes que fallecieron por cáncer fue de 69 años para los hombres y 69,6 para las mujeres. Se estima que el número de muertos debidos al cáncer oral en el varón es del 4% y en la mujer del 1%^{20, 21, 42}.

La tasa de mortalidad en España en el año 2005 ⁴², ajustada a la europea, a las muertes por cáncer y a la totalidad de las muertes se adjunta en la Tabla XX.

Tabla XX Mortalidad por cáncer oral en España. Año 2005				
El cáncer en España. 2008;1-5 (fecha de acceso 14-11-10). Disponible en URL: http://www.aec.es ⁴² .				
Sexo	Nº de muertos	Tasa ajustada europea	% sobre las muertes por cáncer	% sobre el total de muertes
Hombres	1755	7,5	2,9	0,9
Mujeres	441	1,4	1,2	0,2

De las últimas cifras aportadas por la OMS en el año 2008, destacamos que la mayor tasa de incidencia del cáncer de labio en el hombre, se observó en Granada, el tercer puesto lo ocupó el registro de Cuenca, el quinto el de Albacete, y el séptimo de Murcia ^{20, 91}.

En Cuenca los tumores de glándulas salivales ocupan una alta incidencia tanto para los hombres como para las mujeres. La tasa de incidencia del cáncer oral y orofaringe, con la excepción de las glándulas salivales, en esta ciudad sigue siendo de las más bajas a nivel mundial en la mujer ⁹¹.

En la Tabla XXI ²⁰ se aprecian la incidencia de cáncer en España en hombres y en la Tabla XXII la incidencia en mujeres ²⁰.

Tabla XXI TASAS AJUSTADAS CON LA POBLACIÓN EUROPEA DE INCIDENCIA DE CÁNCER EN LOS DIFERENTES REGISTROS POBLACIONALES ESPAÑOLES

HOMBRES

López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Hernández V y Lope V. Ministerio de Sanidad y Consumo. La situación del Cáncer en España. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid: Cyan. Proyectos y Producciones Editoriales, S.A, 2005. 1-193 (fecha de acceso 23-9-10). Disponible en URL: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf.20>.

CE	TUMOR	Granada	Murcia	Navarra	Tarag.	Zarag.	P. Vasco	Albac.	Granada	Murcia	Navarra	Asturias	Tarag.	Zarag.	P. Vasco	Albac.	Cuenca	Girona	Granada	Murcia	Navarra	Asturias	Tarag.	Zarag.
140-9	C. BUCAL Y FARINGE	29,72	28,78	25,60	19,69	25,54	33,18	11,68	34,97	33,68	26,15	32,04	31,42	22,24	40,37	29,39	28,32	32,27	27,38	25,95	26,23	35,50	25,40	23,52
150	ESOFAGO	6,48	5,98	9,30	8,02	6,64	14,54	4,67	5,46	6,35	9,75	10,61	8,07	7,65	13,63	5,56	4,45	8,30	5,50	6,45	9,19	10,17	10,77	7,14
151	ESTOMAGO	25,22	25,95	38,05	22,35	31,43	99,41	26,31	22,31	22,48	27,56	19,97	29,81	36,13	21,75	29,74	21,11	18,91	18,89	31,93	26,80	15,47	21,11	24,77
152	I. DELGADO	0,67	0,55	0,79	1,19	0,47	0,39	1,42	0,61	1,19	0,34	1,38	0,82	0,39	3,14	0,18	0,31	1,08	1,18	0,61	1,59	1,13	1,24	1,20
153	COLON	16,04	15,70	20,73	20,70	15,30	24,19	15,34	15,36	20,92	25,06	25,39	27,63	19,85	25,73	21,34	19,12	40,50	23,37	29,46	32,64	30,03	20,71	32,55
154	RECTO	9,41	14,29	17,05	16,52	14,89	22,29	13,42	12,98	17,82	19,40	16,55	18,50	16,82	20,06	13,83	12,36	21,85	15,20	21,17	22,58	17,50	16,90	18,21
155	HIGADO	9,88	6,26	10,09	7,11	6,32	12,06	7,08	10,77	7,51	12,95	12,42	7,26	8,11	11,92	8,41	7,28	14,17	11,36	9,33	12,75	10,02	10,63	9,61
156	VESIGUA	3,04	2,38	5,77	2,45	3,80	2,79	3,89	4,43	3,01	4,65	1,67	2,55	3,84	4,33	2,82	2,04	3,63	4,01	2,78	4,64	1,65	2,97	3,20
157	PANCREAS	4,84	5,95	10,04	6,76	8,97	9,25	6,52	7,82	5,77	8,84	8,23	6,11	8,84	9,58	7,29	6,08	8,55	8,60	8,31	11,87	8,08	9,70	9,25
160	SENOS MAMARIOS	1,41	1,28	1,02	1,28	0,90	1,20	0,00	1,20	0,58	0,75	1,85	0,59	0,82	1,34	0,56	0,29	0,93	0,38	0,62	0,72	1,84	1,47	0,93
161	LARINGE	22,39	20,92	24,27	14,19	21,80	27,75	18,15	19,03	22,20	21,21	21,86	15,97	27,50	24,89	15,65	19,50	13,09	18,07	20,86	19,28	21,22	18,68	16,61
162	PULMON	56,80	64,53	60,82	58,92	60,26	75,26	49,81	66,10	68,03	59,91	92,88	61,55	69,83	77,22	55,37	52,89	73,70	72,64	72,61	71,31	91,56	64,66	67,52
163-4	OTROS TORAX	1,29	0,27	0,30	0,39	1,14	0,49	0,56	0,56	0,37	0,61	1,60	0,86	0,44	0,69	0,34	0,34	1,05	0,48	0,77	0,79	0,73	0,53	0,87
170	HUESOS	1,43	1,45	0,78	1,34	1,25	1,00	0,89	1,07	1,46	1,63	1,23	0,68	1,08	1,17	1,31	1,32	1,48	1,24	1,36	1,23	1,14	1,36	1,17
171	T.CONJUNTIVO	2,85	1,77	2,56	2,41	1,18	1,99	2,69	1,64	2,34	2,01	2,55	2,32	2,10	2,68	1,89	1,46	3,15	2,82	4,02	2,42	2,55	2,98	2,11
172	MELANOMA	3,29	1,97	3,88	2,76	3,14	3,14	2,16	4,14	3,66	4,37	2,74	4,56	3,11	3,96	4,37	4,35	5,38	5,27	5,52	6,00	3,83	3,21	6,83
173	PEL	58,80	48,74	59,12	72,04	39,18	0,57	0,99	66,83	82,33	75,64	0,67	87,94	38,89	0,77	1,03	1,06	100,45	101,32	30,66	105,18	14,92	0,87	94,56
174	MAMA	0,59	0,70	0,25	0,83	0,32	0,63	0,70	0,42	0,43	0,75	0,77	1,11	0,55	0,57	0,79	0,34	0,92	0,32	0,71	0,67	0,98	0,96	0,70
185	PROSTATA	18,53	26,05	44,08	27,85	29,31	31,43	34,64	24,70	30,75	44,10	29,37	34,69	32,72	35,04	44,73	43,65	62,31	35,86	43,42	64,94	37,13	44,47	45,38
186	TESTICULO	0,74	0,83	1,58	1,57	1,57	2,10	1,48	1,60	1,18	2,19	1,98	1,97	1,59	2,26	2,74	1,83	2,33	1,75	2,06	1,65	2,03	1,67	2,07
187	O. GEN. MASC	0,49	0,33	0,20	0,19	0,24	0,34	0,00	0,21	0,04	0,00	0,00	0,25	0,17	0,33	0,07	0,11	0,00	0,12	0,15	0,44	0,47	0,40	0,25
188	VEIGA	32,27	27,70	33,39	35,16	29,78	39,24	27,48	35,16	45,80	40,83	40,30	44,66	33,68	40,44	36,08	27,94	56,13	46,78	51,40	52,25	42,13	27,76	48,54
189	RINON	5,14	4,85	7,82	4,48	5,07	10,33	5,58	6,20	5,75	11,64	10,51	8,54	8,82	12,36	8,13	6,65	10,15	8,19	5,76	10,70	11,38	4,68	8,26
190	OIO	1,81	0,83	0,85	0,50	0,79	1,18	0,79	0,51	0,71	0,95	0,71	0,57	0,72	0,63	0,88	0,22	0,55	1,17	0,75	0,60	0,66	1,33	0,88
191	ENCERVALO	8,43	5,80	11,23	6,68	9,52	7,61	7,53	7,85	7,86	11,21	6,14	5,61	7,54	7,85	5,70	8,97	8,06	6,84	7,64	10,54	6,36	8,32	9,63
193	TRODES	1,70	1,34	0,75	1,62	1,29	1,03	0,23	1,31	1,38	2,61	1,89	0,88	1,19	1,05	1,47	1,66	2,46	1,11	1,74	3,10	2,25	1,65	1,28
201	HODGKIN	2,14	2,09	3,65	2,39	3,77	2,84	3,20	2,26	1,99	2,92	3,58	3,11	2,59	3,48	2,75	2,75	3,59	1,89	2,65	3,30	3,37	2,88	3,46
203	MELANOMA	2,51	2,84	3,71	4,12	2,56	3,39	3,84	3,39	3,47	3,42	3,35	4,44	3,45	3,19	5,79	4,50	3,76	4,13	4,68	4,51	4,63	3,47	3,22
204	LEI. LINFODE	4,50	3,68	4,05	4,86	4,59	3,61	7,28	4,10	4,15	4,96	5,88	5,11	3,47	5,00	6,68	5,05	5,37	4,97	4,90	5,73	5,84	5,32	4,95
205	LEI. MIELOIDE	3,31	5,79	5,52	4,16	3,81	3,63	2,97	3,47	4,92	3,40	2,41	3,90	7,57	3,05	5,86	3,58	4,07	4,65	5,82	4,15	3,77	3,93	4,48
200-202	LNH	6,22	7,45	9,27	6,90	6,61	8,35	8,54	7,03	9,98	11,19	9,70	7,37	9,06	10,51	10,66	9,33	17,49	10,07	12,08	12,21	11,87	14,79	12,26
195-9	T. MAL. DEF.	19,00	21,12	20,11	21,17	14,94	32,20	14,86	16,39	16,96	15,48	18,14	19,92	16,28	25,63	15,29	12,64	15,25	19,39	16,64	15,81	27,72	18,56	13,65
140-208	T. MALIGNOS	360,22	361,79	494,55	387,48	361,55	425,38	289,28	395,01	441,35	473,24	401,86	428,50	384,94	426,37	345,48	327,87	545,21	479,89	422,65	561,60	440,23	353,13	494,77
140-208 (+173)	T. MALIGNOS (PEL)	301,69	313,06	375,42	315,45	322,36	424,81	288,29	328,20	358,13	397,58	401,18	350,55	346,66	425,59	344,43	326,81	444,76	378,57	401,98	456,42	425,31	352,30	400,21

Fuente: CÍFC vol VI, vol VII y vol VIII. Elaboración propia

Tabla XXII TASAS AJUSTADAS CON LA POBLACIÓN EUROPEA DE INCIDENCIA DE CÁNCER EN LOS DIFERENTES REGISTROS POBLACIONALES ESPAÑOLES MUJERES

López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Hernández V y Lope V. Ministerio de Sanidad y Consumo. La situación del Cáncer en España. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid: Cyan. Proyectos y Producciones Editoriales, S.A, 2005. 1-193 (fecha de acceso 23-9-10). Disponible en URL: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf> ²⁰.

IE	TUMOR	Granada	Murcia	Navarra	Tarrag.	Zarag.	P. Vasco	Albac.	Murcia	Navarra	Asturias	Tarrag.	Zarag.												
40-9	C. BUCAL Y FARINGE	3.33	3.04	1.64	2.51	3.28	4.28	2.80	4.21	3.77	2.52	4.52	2.74	2.15	3.38	3.24	3.74	3.09	3.05	3.90	3.54	3.37	4.36	3.34	2.66
50	ESOFAGO	0.51	0.88	1.20	0.75	0.68	1.06	0.19	0.80	0.68	1.03	1.01	0.36	0.77	0.91	0.55	0.62	1.04	0.94	0.65	0.88	0.69	1.37	0.65	0.68
51	ESTOMAGO	11.46	12.50	17.42	11.93	14.53	16.62	12.02	10.59	11.08	15.88	13.56	9.29	13.40	32.10	9.84	13.79	9.31	8.07	9.74	12.72	11.99	7.26	8.21	11.18
52	I. DELGADO	0.19	0.25	0.26	0.44	0.42	0.50	0.13	0.42	0.30	0.59	0.73	0.23	0.22	0.38	0.29	0.55	0.44	0.46	0.31	0.62	0.70	0.31	0.39	0.53
53	COLON	12.28	16.00	14.29	17.93	13.63	14.13	13.39	13.05	15.64	19.17	15.99	21.05	15.36	15.91	16.27	17.71	25.97	15.97	23.02	18.99	17.93	19.15	26.42	18.33
54	RECTO	7.68	9.75	10.84	11.45	7.55	10.24	8.11	8.18	11.46	9.53	8.48	8.98	9.44	9.33	9.37	7.85	9.92	8.85	12.41	10.68	9.20	9.99	9.23	9.11
55	HIGADO	3.04	4.25	4.39	2.25	4.09	3.98	4.10	5.38	2.65	5.40	4.63	3.28	3.37	3.02	3.56	4.98	3.66	3.78	3.23	3.86	2.34	5.03	3.97	3.35
56	VESICULA	7.62	4.99	8.23	4.65	6.92	4.95	6.23	7.26	5.41	5.74	3.21	4.05	4.47	9.70	5.88	6.25	3.76	8.18	4.27	5.98	2.34	4.99	4.36	4.59
57	PANCREAS	3.65	3.10	4.41	3.89	3.89	5.47	4.50	4.87	3.44	5.96	3.89	4.76	5.31	5.89	5.21	4.09	5.66	4.55	5.17	6.67	4.80	7.16	6.79	5.50
60	SENOS NASALES	0.19	0.30	0.26	0.28	0.13	0.58	0.22	0.20	0.42	0.42	0.83	0.09	0.34	0.25	0.07	0.50	0.15	0.29	0.19	0.39	0.53	0.35	0.45	0.41
61	LARINGE	0.30	0.50	0.37	0.36	0.47	0.46	0.00	0.22	0.27	0.39	0.48	0.21	0.15	0.39	0.47	0.43	0.33	0.20	0.60	0.75	0.35	0.64	0.63	0.51
62	PULMON	3.56	3.84	5.27	4.20	5.24	5.52	4.45	4.06	5.20	4.79	6.20	4.43	3.92	4.94	4.47	3.09	6.62	5.54	5.56	6.30	6.40	8.73	6.66	5.28
63-4	OTROS TORAX	0.09	0.28	0.48	0.47	0.06	0.20	0.00	0.40	0.03	0.47	0.73	0.50	0.57	0.41	0.15	0.07	0.40	0.25	0.17	0.45	0.40	0.34	0.37	0.22
70	HUESOS	0.67	0.44	1.31	0.90	1.09	1.09	1.53	0.70	0.51	0.66	0.75	0.93	0.88	0.91	0.69	1.25	0.91	1.09	0.64	1.28	1.08	0.73	0.88	0.82
71	T. CONJUNTIVO	1.35	1.82	1.12	1.74	1.91	1.90	2.21	1.52	1.98	1.73	1.74	1.81	1.24	1.81	1.63	1.63	1.73	1.61	2.25	1.73	2.44	2.11	1.17	1.89
72	MELANOMA	3.40	2.55	4.97	3.65	2.36	4.20	2.35	4.99	5.73	4.57	5.22	4.03	4.29	5.20	6.17	4.74	8.14	7.73	7.26	7.44	5.49	4.60	6.66	4.10
73	PIEL	30.21	25.81	29.75	39.79	19.26	0.18	1.37	38.81	49.49	46.00	0.55	54.66	18.52	0.44	0.50	0.57	64.28	61.88	13.99	73.77	9.61	0.87	65.46	29.13
74	MAMA	44.51	51.36	61.02	63.17	51.69	63.34	61.75	49.78	107.63	134.95	61.76	67.89	54.59	61.90	70.46	63.40	84.69	60.90	69.92	81.73	66.55	80.15	80.39	67.66
79	UTERO NO ESP	1.64	2.07	0.78	0.53	1.92	1.84	2.29	0.37	0.67	1.73	1.45	0.30	1.24	0.90	1.07	1.38	0.76	0.19	0.36	0.36	1.16	0.93	0.39	2.30
80	CERVIX	8.45	9.31	10.31	11.08	6.32	7.70	7.67	7.40	9.47	5.97	10.76	12.25	6.20	7.84	6.93	4.33	9.30	7.95	9.57	4.79	10.57	10.36	11.41	7.01
81	PLACENTA	0.00	0.00	0.11	0.00	0.08	0.00	0.00	0.11	0.05	0.27	0.08	0.07	0.00	0.02	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.07	0.00	0.00
82	CUERP. UTERO	10.29	13.09	13.19	16.53	11.19	12.56	8.16	12.74	14.92	15.94	15.57	16.13	11.95	12.70	11.18	14.12	17.06	14.29	16.94	17.17	14.85	15.37	17.19	14.82
83	OVARIO	6.70	7.94	11.43	9.88	7.33	8.51	9.89	8.63	9.78	24.21	12.31	9.52	10.99	10.38	12.85	12.69	10.48	10.64	9.45	11.08	12.49	10.77	10.74	11.94
84	OTROS GEN FEM	1.44	3.44	3.93	3.01	2.37	3.19	1.92	2.70	2.41	2.25	2.80	3.18	3.37	2.68	0.07	0.55	0.40	0.19	0.35	0.77	0.91	0.88	0.90	0.65
88	VEJIGA	4.50	4.00	3.35	5.10	4.19	4.42	2.43	4.52	4.79	5.08	5.41	6.18	4.13	4.37	5.54	4.26	8.60	5.25	5.83	5.97	5.48	4.50	6.80	4.94
89	RINON	1.69	1.96	5.23	1.86	3.46	4.16	3.06	3.39	2.52	4.44	4.52	3.42	3.65	4.49	3.67	3.62	3.56	4.17	2.55	5.39	4.22	2.62	3.40	4.45
90	OIO	0.70	0.49	0.40	0.32	0.42	0.66	0.41	0.24	0.21	0.49	0.33	0.60	0.51	0.40	0.68	0.59	0.92	0.35	0.41	0.31	0.14	0.27	0.57	0.32
91	ENCEFALO	5.49	3.83	6.74	5.05	6.18	4.68	4.75	4.99	4.25	6.07	4.14	5.08	5.14	5.35	6.21	6.40	6.16	4.97	4.71	7.53	5.15	5.51	6.95	5.98
93	TIROIDES	4.21	4.32	6.11	4.58	2.29	2.60	5.22	3.40	5.11	8.29	6.02	4.27	3.65	3.24	4.84	4.86	5.20	7.25	6.11	9.36	5.83	7.05	5.73	3.83
101	HODGKIN	1.58	1.12	1.21	1.39	2.29	1.60	1.30	1.50	1.15	2.26	1.96	1.07	1.80	1.97	0.99	1.59	1.56	1.55	1.38	2.42	2.37	2.26	2.22	2.29
103	MIELOMA	2.88	2.38	2.15	2.66	2.32	2.50	4.23	2.45	3.35	2.70	2.27	3.04	2.86	2.60	5.74	2.64	3.03	2.84	3.29	3.25	2.50	3.35	2.79	2.46
104	LEU. LINFODE	3.57	2.68	2.75	1.83	2.69	2.92	2.64	2.53	2.80	2.55	3.62	2.47	2.51	2.47	2.43	2.85	3.17	2.93	3.89	4.08	2.48	3.63	3.21	3.01
105	LEU. MIELOIDE	1.48	3.65	2.93	1.98	1.64	1.17	1.65	2.26	2.87	1.76	1.89	2.34	3.43	1.72	2.55	3.62	2.33	2.84	3.34	2.16	2.89	4.69	3.72	2.70
100-202	LNH	3.36	5.03	7.05	4.81	4.61	5.84	6.20	5.49	6.48	7.35	7.90	7.50	6.75	6.80	6.89	3.51	7.57	7.86	7.91	9.65	8.56	13.50	10.23	8.22
95-9	T. MAL DEF.	11.08	13.51	10.22	15.32	8.89	16.58	8.03	9.79	11.11	9.63	10.07	12.05	10.74	12.15	11.16	6.83	10.55	10.53	8.33	9.62	14.09	11.60	10.68	8.99
140-208	T. MALIGNOS	205.25	222.66	256.03	262.25	208.49	222.03	196.96	220.10	260.38	298.34	228.47	281.01	219.14	216.30	224.25	213.39	327.09	281.28	251.90	337.26	246.07	259.37	328.06	254.56
140-208 (-173)	T. MALIGNOS (-PIEL)	175.02	196.86	228.29	217.88	189.23	221.84	195.59	181.29	210.89	252.37	227.92	226.37	200.59	215.86	223.75	212.82	262.81	219.40	237.93	265.53	236.44	258.50	262.59	225.43

Fuente: CIPC vol VI, vol VII y vol VIII. Elaboración propia

1.1.8. TRATAMIENTO DEL CÁNCER CABEZA Y CUELLO

El tratamiento de este tipo de cáncer depende esencialmente del estadiaje del tumor, pero se deben considerar además otros factores pronósticos dependientes del paciente, del tumor, de su localización y del tratamiento.

El tratamiento del cáncer de cabeza y cuello requiere considerar dos factores previos a toda actuación; en primer lugar, es necesario establecer los objetivos precisos del tratamiento y , en segundo, considerar las limitaciones del tratamiento elegido en cada paciente concreto, e intentar reconciliar las limitaciones impuestas con los objetivos.

El tratamiento del cáncer de cabeza y cuello se basa en el control de la enfermedad local o tumor primario y de la enfermedad regional a nivel de los ganglios linfáticos cervicales. La cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, juntas o por separado, pueden ser usadas con finalidad curativa o paliativa ⁹².

El resultado estético del tratamiento es de primordial importancia. La cirugía puede producir grandes alteraciones estéticas y funcionales, que llegan a requerir la práctica de injertos y colgajos para su reparación⁹³. Para limitar los defectos estéticos, la exéresis suele ser menos extensa de lo que un criterio oncológico estricto aconsejaría.

1.1.8.1. CIRUGÍA

Las lesiones pequeñas pueden ser resecadas sin producir secuelas. También es apropiada la cirugía para tumores muy grandes o que invaden el hueso, debido a las bajas tasas de curación con radioterapia en estos casos. El manejo de las lesiones intermedias es más controvertido, ya que las tasas de supervivencia son similares con cirugía y radioterapia, por lo que la decisión se centra en la morbilidad y el resultado funcional de cada opción ⁹⁴.

El tratamiento del cáncer precoz de labio, tiene un buen resultado con cirugía o radioterapia. La elección dependerá de la expectación funcional y cosmética que resulten de dicho tratamiento ⁹⁵. En algunos casos una biopsia escisional podrá ser definitiva ⁹⁶.

En el caso de carcinoma de lengua como habíamos mencionado anteriormente, se prefiere tratamiento quirúrgico de las lesiones en estadio I que asientan en los dos tercios anteriores de la lengua, precisando de un estrecho seguimiento postoperatorio del paciente. El tratamiento quirúrgico inicial consiste en la extirpación del tumor con 10 a 15 mm. de margen macroscópico,

siendo importante el control del margen en profundidad. La obtención de unos márgenes tumorales libres de enfermedad mejora la supervivencia global. La reconstrucción lingual se suele realizar en el mismo acto quirúrgico con colgajos miocutáneos y colgajos libres antebraquiales. El vaciamiento cervical dependerá del estadiaje^{97, 98}.

En los tumores de suelo de boca la cirugía se recomienda sobre todo en tumores anteriores y de pequeño tamaño debido a que produce menos secuelas a largo plazo, tras el informe de la exéresis (márgenes de seguridad y tipo histológico) se dispondrá a realizar una nueva exéresis más amplia o con radioterapia. La invasión ósea desde el suelo de boca no es radiocurable y por tanto será necesario realizar una mandibulectomía. El vaciamiento cervical dependerá del estadiaje⁹⁹.

Los tumores de paladar se tratan quirúrgicamente y se realiza vaciamiento ganglionar sólo en aquellos casos considerados cuellos clínicamente positivos y en cuellos negativos en el estadio T2 o superior⁹².

Para los tumores de encía el tratamiento es eminentemente quirúrgico y se acompañará de radioterapia si el vaciamiento cervical es positivo⁹².

Para los tumores de mucosa yugal el tratamiento será quirúrgico y se debe hacer reconstrucción inmediata con: colgajos nasogeniano, lingual, bola adiposa de Bichat, injerto libre, colgajo microvascularizado...¹⁰⁰ Hay autores que realizan parotidectomía cuando el conducto de Stenon está afectado. El vaciamiento cervical como siempre dependerá del estadiaje (T2, T3, T4, N1). Lo mismo ocurre en los tumores de las glándulas salivales el tratamiento quirúrgico dependerá de las secuelas estéticas¹⁰¹.

El tratamiento quirúrgico de los tumores faríngeos y laríngeos, debido a la complejidad de la zona, requiere una amplia experiencia ya sea para la resección (laringectomía y laringotomía) como para la reconstrucción¹⁰².

1.1.8.2. RADIOTERAPIA

La radioterapia es un método que utiliza radiaciones ionizantes, las cuales crean efectos químicos como la hidrólisis del agua intracelular y la rotura de las cadenas de ADN. La muerte celular puede ocurrir, por varios mecanismos.

La radioterapia se ha empleado desde hace muchos años en el tratamiento de estas lesiones con excelentes resultados. Su capacidad de tratar un área amplia con una mínima alteración de los

tejidos sanos permite una alta probabilidad de curación con unos excelentes resultados estéticos. En el empleo de la radioterapia, deben considerarse parámetros técnicos tales como dosis total, dosis por fracción, tipo de haz de radiación empleado, utilización de bolus, y tamaño del área tratada, ya que tienen impacto sobre los resultados.

Actualmente, la radioterapia se usa como único tratamiento del cáncer o en combinación con cirugía, quimioterapia o ambas. Se puede usar como tratamiento previo a la cirugía, posterior a la cirugía o bien como tratamiento único.

La radioterapia preoperatoria produce un retraso de varias semanas en la aplicación del tratamiento quirúrgico, aunque este tiempo se puede aprovechar para mejorar la nutrición del paciente por sonda nasogástrica. Se ha afirmado que la radioterapia preoperatoria “aumenta la resecabilidad”. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la respuesta tumoral, con reducción del tumor primario, no debe influir en la extensión de la resección quirúrgica, debido a que los tumores primarios no se retraen concéntricamente y que pueden quedar islotes de células tumorales viables en tejidos de aspecto aparentemente normal, adyacentes al tumor residual, después de la radioterapia preoperatoria ⁵. Por tanto, la extensión y los bordes de resección quirúrgica deben de ser esencialmente iguales que los empleados en ausencia de radioterapia preoperatoria. Debe alcanzar todas las áreas metastásicas potenciales con el objetivo de erradicar los focos de enfermedad microscópica y disminuir el riesgo de diseminación de las células cancerosas en el campo quirúrgico. Se consideran indicaciones para su utilización la presencia de adenopatías cervicales inoperables, la presencia de tumores primarios múltiples y la necesidad de comprobar la respuesta terapéutica de una lesión tumoral límite para el empleo de radioterapia como único tratamiento. En la modalidad preoperatoria se emplean generalmente 50 Gy ⁵.

La radioterapia postoperatoria ofrece ventajas significativas y proporciona unas tasas mejores o equiparables de control local y regional del cáncer. No existe retraso de la resección quirúrgica y la radioterapia postoperatoria no exige limitaciones en la dosis. En la actualidad se recomienda 60 Gy en la localización primaria y el cuello y un refuerzo en las áreas con mayor riesgo de recidiva local ⁵. La radioterapia postoperatoria no influye en la extensión de la resección quirúrgica y las complicaciones de la cicatrización y la herida no se ven influidas dado que la radioterapia se administra después de la cirugía⁵.

Para poder entender la prescripción de tratamiento que realiza el oncólogo radioterapeuta, tenemos que basarnos en las recomendaciones para definir los volúmenes que se deben describir en una planificación, que están basados en el informe de la Comisión Internacional de Unidades de Radiación y Medidas (ICRU) ¹⁰³. Su finalidad es obtener un lenguaje común entre el oncólogo radioterapeuta y el físico, también nos ayudará una recopilación de datos de forma homogénea y

un tratamiento uniforme para todos los pacientes. Define el tipo de tratamiento en cuanto a la intención terapéutica: radical, complementario a la cirugía y paliativo⁴¹.

Al definir un volumen, debemos tener en cuenta la enfermedad subclínica, los cambios probables en los volúmenes, debido a las modificaciones del tumor por el tratamiento, los movimientos de los tejidos y del mismo paciente, que contribuyen a la imposibilidad de reproducibilidad, durante el tratamiento.

Los tipos de volúmenes:

- Volumen tumoral microscópico (GTV): la masa palpable o la extensión visible, demostrable y la localización del crecimiento tumoral. Incluye al tumor primario, las adenopatías metastásicas y cualquier otra extensión tumoral, basándose en su exploración física, estudios radiológicos y hallazgos quirúrgicos ⁴¹.
- Volumen blanco clínico (CTV): comprende la masa tumoral, más la afección microscópica con un margen de 10-15mm. acompañada de regiones que puedan tener enfermedad subclínica (áreas de drenaje linfático), por este motivo en una planificación puede haber varios CTV ⁴¹.
- Volumen blanco planificado (PTV): es un concepto geométrico y se define para seleccionar un tamaño adecuado del haz y su disposición, teniendo en cuenta el efecto de todas las posibles variaciones geométricas para asegurar que la dosis prescrita se absorbe en el CTV. El PTV es mayor al CTV por múltiples razones como: los movimientos de los tejidos, y del paciente (respiración, movimientos intestinales, latidos) o modificación en el estado de repleción de los órganos que contienen el tumor (vejiga) ⁴¹.
- Volumen tratado (TV): el volumen limitado por una isodosis, seleccionada y especificado por el oncólogo radioterapeuta, que sea apropiada para conseguir el propósito del tratamiento ⁴¹.
- Volumen irradiado (IV): el volumen del tejido que recibe una isodosis considerada como significativa, respecto a la tolerancia de los tejidos normales ⁴¹.

Para que el efecto biológico afecte a un mayor número de células neoplásicas y que sea respetada la tolerancia de los tejidos normales, la dosis total de radiación administrada suele ser fraccionada en dosis diarias iguales. El Gray (Gy) corresponde a la unidad de dosis absorbida.

La dosis a administrar varía en función del volumen a tratar, pero generalmente oscilará en torno a los 6000 rads (60 Gy). Nunca se dan más de 76 Gy debido a sus consecuencias irreversibles.

1.1.8.2.1. TIPOS

Es importante en un paciente oncológico conocer las estructuras incluidas en los campos de irradiaciones y el tipo de radioterapia empleada al igual que la dosis total, el fraccionamiento y su intervalo de aplicación.

Según la forma de administración se clasifican en:

- Radioterapia externa o teleterapia.
- Radioterapia intersticial (curiterapia o braquiterapia).

1.1.8.2.1.1. EXTERNA

La irradiación externa emplea varios tipos de radiaciones, como son el bajo voltaje (rayos X), ortovoltaje (rayos X), supervoltaje (cobalto 60), megavoltaje (acelerador lineal, betatron) y el haz de electrones (fuente eléctrica).

1.1.8.2.1.1.1. TÉCNICA 3D

En teleterapia la fuente radiactiva se encuentra a una distancia del paciente de forma que se puede incidir desde distintos puntos de entrada con varios haces de radiación, tantos como sean necesarios para el tratamiento. El tratamiento se basa en la combinación de haces de radiación que inciden sobre el paciente desde distintas direcciones en un mismo punto, el isocentro. En esta unidad se utilizan aceleradores lineales que emiten fotones y electrones de diferentes energías ¹⁰⁴.

La técnica utilizada es la radioterapia conformada 3D que utiliza la reconstrucción tridimensional de la anatomía interna del paciente (escáner helicoidal) para diseñar un esquema de tratamiento que permita concentrar la dosis en los tejidos sanos próximos.

1.1.8.2.1.2. BRAQUITERAPIA

Es un método que usa radiaciones ionizantes, situando el material radioactivo en las proximidades o en el interior del tumor. Algunos casos han sido tratados mediante braquiterapia intersticial con

fuentes de Iridio 192 que eran coladas atravesando el volumen tumoral, o moldes de cera con fuente de rayos gamma (Ra, Co, Au, Rn, Cs). Los continuos avances tecnológicos en el campo de la braquiterapia, han hecho posible disponer recientemente de equipos de carga diferida altamente precisos, dotados de fuentes radioactivas, generalmente Iridio 192, de pocos milímetros de longitud y de alta actividad ¹⁰⁵.

Los tratamientos de braquiterapia de alta tasa de dosis se realizan en pocos minutos. Para los carcinomas de labio no es necesaria la introducción de ninguna vectriz en el interior del tumor, sino que la fuente radiactiva se puede alojar en un aplicador externo construido especialmente para cada paciente. La irradiación se realiza en unos pocos segundos, hecho que permite mantener la actividad diaria del paciente. Por otra parte, ofrecen una total radioprotección del personal profesionalmente expuesto, ya que son totalmente de carga radiactiva diferida, dando así cumplimiento a las cada vez más estrictas normas de radioprotección^{95, 96}, características todas ellas que los hacen especialmente atractivos. La radiobiología de la alta tasa de dosis hace que la diferencia de radiosensibilidad entre los tejidos sanos y los neoplásicos sea pequeña por lo que los tratamientos con fuentes de actividad deben realizarse con especial precisión, tanto en el cálculo de la distribución de dosis y los tiempos de tratamiento como en el posicionamiento diario del aplicador y la fuente radiactiva. Para garantizar el constante cumplimiento de los parámetros de tratamiento es necesario realizar de forma continua un estricto control de calidad.

La dosis que se administra varía en función del tamaño y características del tumor. Para los tumores T1, se consideran dosis adecuadas en la isodosis del 85% las de 60-65 Gy, y para los de T2 de 65-70 Gy. Los tumores avanzados que se tratan con radioterapia externa deben recibir una sobredosis con braquiterapia siempre que las características del tumor lo permitan, después de administrar 45-50 Gy con radioterapia externa se añade con braquiterapia una sobredosis de 20-25 Gy. Dosis superiores a 70-75 Gy pueden condicionar un riesgo de secuelas inaceptable⁹⁶.

1.1.8.2.2. EFECTOS SECUNDARIOS

La radioterapia convencional tiene una alta eficacia sobre pequeños carcinomas de la cavidad oral y, además, tiene la ventaja de conservar los tejidos normales y su funcionalidad. Sin embargo, su mayor inconveniente es el hecho de que su acción recae tanto sobre las células enfermas como en las sanas. Por ello, durante el tratamiento pueden ocurrir reacciones por toxicidad tisular directa y consecuentemente se producen alteraciones en los tejidos. Hay una relación directa del grado de las lesiones en los tejidos con la dosis total, el campo de radiación, el tipo de fuente empleada, el fraccionamiento de la dosis total, la radiosensibilidad celular, la localización y la

oxigenación tumoral ¹⁰⁶.

Las nuevas técnicas de tratamiento como la planificación en 3D han contribuido a la precisión de la distribución de dosis en el volumen tumoral, y a la protección de órganos de riesgo (médula espinal, glándulas salivales...), esto ha sido posible por el TAC y la RMN, que nos delimitan microscópicamente el tumor y nos muestran la relación con la musculatura, estructura ósea y la grasa peritumoral ⁴¹.

La utilización de la radioterapia da origen a una serie de complicaciones a nivel oral que se clasifican según su evolución en reversibles e irreversibles y según la cronología en inmediatas, a medio plazo y a largo plazo. Son dosi-dependientes ¹⁰⁷ (Tabla XXIII).

TABLA XXIII EFECTOS SECUNDARIOS RADIOTERAPIA
Caribé F, Chimenos E, López J, Finestres F, Guix B. Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral. Med Oral 2003;8:178-87¹⁰⁷.

LESIÓN	PATOLOGÍA	CLASIFICACIÓN
ERITEMA	Lesión de células epidérmicas	Inmediata y reversible
MUCOSITIS	Efecto de la radiación directo sobre las células basales epiteliales	Inmediata y reversible 2ª semana
DISGEUSIA Y GLOSODINIA	Lesión de las microvellosidades y de las células exteriores del gusto sobre la lengua	2 primeras semanas
INFECCIONES SECUNDARIAS	Son el resultado de la mucositis y xerostomía	Inmediatas y reversibles
NECROSIS SEVERAS	Pérdida de tejido, escaras y ulceraciones malolientes	Inmediatas y reversibles
FALTA DE SALIVA	Disminución del flujo salival debido al daño del tejido acinar y ductal salival	Inmediata (2ª semana) e irreversible si supera los 60 Gy
DEPILACIÓN	Atrofia de los folículos pilosos	Inmediata y reversible o irreversible
CARIES POR IRRADIACIÓN	Debido a la xerostomía	Tardía e irreversible
TRISMUS	Fibrosis de los músculos masticatorios o la ATM	Tardía (3-6 meses)
OSTEORADIONECROSIS	Necrosis aséptica del hueso irradiado	Tardía (mese-años) irreversible
DIENTES HIPERSENSIBLES	A causa de recibir y emitir radiaciones	Inmediatas o tardías
DISFAGIA Y NUTRICIÓN	Debido a la xerostomía y disgeusia hay cambios en el gusto y olfato y se pierde el apetito	Inmediata
NECROSIS PULPAR Y DOLOR	Muerte pulpar y dolor	Tardía e irreversible

Las radiaciones ionizantes pueden tener un papel etiológico en el cáncer de cabeza y cuello y en este sentido se ha descrito el desarrollo de un sarcoma en un paciente sometido a irradiación previa de esta zona; induciendo una mutación a consecuencia de la radiación sobre todo en aquellos cánceres con alto componente genético ¹⁰⁸.

La ICRU define como órganos de riesgo a tejidos normales, cuya radiosensibilidad puede influenciar significativamente en la planificación o prescripción de dosis.

En la ATM, con dosis superiores a 60 Gy se produce trismus irreversible; con dosis superiores a 45 Gy en la glándula tiroidea se producen un hipotiroidismo subclínico, y cuando la médula espinal recibe dosis superiores a 50 Gy, a menos distancia de 10cm., se produce hipotiroidismo primario y mielitis transversa.

La patología presente a nivel de la cavidad oral antes de la terapéutica contra el cáncer, puede exacerbarse en un estado de mielosupresión o por radiación con dosis altas para la región de cabeza y cuello. Por tanto, un exámen bucal meticuloso es fundamental para identificar problemas bucales preexistentes que pudieran afectar la evolución general del sujeto. Las ulceraciones de las mucosas, la higiene bucal precaria, los procesos periapicales, la enfermedad periodontal, la caries dental, las restauraciones defectuosas, las prótesis mal ajustadas, los dispositivos ortodónticos y otras fuentes potenciales de irritación son factores de riesgo en muchas personas con cáncer. Antes de iniciar la terapéutica contra el cáncer es preciso eliminarlos ¹⁰⁹.

1.1.8.2.2.1. HIPOSALIVACIÓN

El daño por radioterapia a las glándulas salivales produce disminución en la cantidad de saliva¹¹⁰⁻¹¹³ acompañada de xerostomía y diversas complicaciones derivadas de la reducción del flujo salival, tales como mucositis, disgeusias, hipersensibilidad dentinaria por desmineralización del esmalte dental, reactivación de caries, parodontopatías, ulceración traumática de la mucosa y candidiasis, pero también se puede favorecer la aparición de lesiones más severas, tales como parotiditis supurativa recurrente por infección retrograda a través de los conductos excretores y osteorradionecrosis.

La hiposialia es una alteración cuantitativa de la saliva producida por el efecto de la glándulas salivales (fibrosis, infiltración grasa, destrucción de los acinos y necrosis celular), la calidad también empeora. Surge después de dos semanas de tratamiento (15-20 Gy) aplicados en fracciones diarias de 1,8 a 2 Gy, por lo que en este momento todos los pacientes incluidos presentan signos clínicos de hiposalivación. Con dosis superiores a 30 Gy no se puede obtener prácticamente nada de saliva postestimulación¹¹².

El seguimiento de la hiposalivación después de la radioterapia es difícil. En ocasiones la producción de saliva se puede estimular, pero cuando la acción de las glándulas está dañada de manera irreversible ni siquiera la estimulación glandular puede producir saliva.

Las manifestaciones antes mencionadas pueden producir severa discapacidad en los afectados para realizar las diversas funciones básicas de los tejidos bucales, tales como hablar, deglutir, percibir sabores y utilizar aparatos protésicos, entre otros. Es por ello que durante los años recientes se ha dirigido la investigación hacia la producción de medidas terapéuticas que disminuyan o reviertan la hipofunción glandular irreversible, causada por radioterapia y otros procesos degenerativos del parénquima glandular.

Los tratamientos disponibles para aliviar la sensación de boca seca (xerostomía) y las complicaciones de la misma incluyen la hidratación continua de la mucosa bucal a base de aplicaciones repetidas de agua o de substitutos de saliva en forma de líquidos, atomizaciones o geles¹¹¹, y la estimulación del parénquima glandular residual con agentes químicos, masticación, o mediante medicamentos colinérgicos de acción sistémica, entre los que destaca el clorhidrato de pilocarpina.

Diversos estudios han demostrado la eficacia de la pilocarpina para las molestias producidas por la hiposalivación¹¹⁴⁻¹¹⁶. La pilocarpina es un agente parasimpaticomimético con acción predominante muscarínica; estimula los receptores colinérgicos de la superficie de las glándulas exocrinas causando una reducción de los síntomas de la hiposalivación. La pilocarpina es un alcaloide natural, aislado originalmente en 1875 de las hojas del arbusto sudamericano *Pilocarpus jaborandi* o *Pilocarpus microphyllus*. Farmacológicamente es un agente parasimpaticomimético que funciona como agonista muscarínico con actividad β -adrenérgica moderada. Este alcaloide produce estimulación de las glándulas exocrinas de los seres humanos. Actualmente, es el sialogogo sistémico más estudiado y se ha demostrado con diversos estudios como antes mencionábamos, por lo que desde hace algunos años se ha convertido en el primer medicamento aprobado por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de los E.U.A.) para el tratamiento de la xerostomía en pacientes con Síndrome de Sjögren y otras causas de hiposalivación irreversible¹¹⁷.

La dosis usual recomendada es de 5 a 10 mg. administrado por vía oral 30 a 60 minutos antes de cada comida (15 a 30 mg. /día). El inicio del efecto del sialogogo es a los 30 minutos, y tiene una duración promedio de 2 a 3 horas. Los efectos secundarios más comunes incluyen los producidos por otros medicamentos colinérgicos, tales como malestar gastrointestinal, sudoración, taquicardia, bradicardia, incremento en la producción de secreciones en las vías respiratorias, aumento en la tonicidad de la musculatura lisa y visión borrosa. Por lo tanto, las contraindicaciones se circunscriben a aquellos pacientes con enfermedades de la vesícula biliar, glaucoma, iritis aguda y cólico renal. También se debe valorar el riesgo al administrarse a pacientes con enfermedades cardíacas, asma bronquial, angina de pecho, antecedente de infarto de miocardio, bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica¹¹⁵.

En el estudio de Nicolatou-Galitis y cols.¹¹⁸, se estudian los efectos de la administración intravenosa de un agente radioprotector como la amifostina reduciendo los niveles de hiposalivación ($p=0,01$), la candidiasis oral ($p=0,07$) y mucositis oral aunque no existen diferencias significativas estadísticamente. La amifostina (ethyol ®) se administra antes de cada dosis de fracción de radioterapia. Los datos de este estudio confirman la reducción de xerostomía gracias al efecto de radioprotección de la amifostina en las glándulas salivales durante la radioterapia y por ello la disminución de la incidencia de la infección por *Candida* se atribuye a la disminución de la falta de saliva. En el estudio de Veerasarn y cols.¹¹⁹, esta conclusión también se confirma.

1.1.8.2.2.2. MUCOSITIS

La mucositis puede presentarse en la segunda semana después del inicio de la radioterapia (incluso en ocasiones más tarde) y se intensifica de forma gradual. Suele durar hasta 2-3 semanas después de la finalización del tratamiento. Esto se corresponde con el “turn-over” de la mucosa oral (entre 4 y 14 días). La radiación produce hiperplasia epitelial, degeneración colágena y glandular y displasia epitelial¹²⁰⁻¹²². Esta situación puede causar dolor y hemorragias considerables, e incrementa el riesgo de infección. En principio, la mucosa afectada se muestra enrojecida y edematosa consecuencia de la hiperemia. Más adelante, la mucosa experimenta fenómenos de denudación y ulceración en los pacientes con cáncer y la mucositis bucal pueden provocar complicaciones clínicas importantes. También se producen cambios en la flora oral, como infección por *Candida albicans*¹²³.

Los riesgos relativos que inducen la mucositis ulcerativa oral durante la radioterapia no han sido sistemáticamente definidos; además los estudios clínicos no se posicionan en el recuento de determinados riesgos, con lo cual la medida de la mucositis severa difiere entre los distintos estudios.

Riesgos relacionados con el tratamiento: un largo número de agentes citotóxicos y radioterápicos han sido evaluados como responsables en el origen de la mucositis oral¹²⁴. De cualquier manera existen pocos estudios que relacionen los efectos de estos medicamentos y su participación en la mucositis oral. Así en el estudio de Feller y cols.¹²⁴, donde analizan las lesiones ulcerativas entre la quimioterapia y la radioterapia, se observa que hay más casos de mucositis y es más agresiva la mucositis, cuando había que dar radiación.

En cuanto a los **riesgos relacionados al paciente** también han sido estudiados. El hecho de que a pacientes con similares tipos de cáncer y recibiendo una cantidad similar de radiación, las

lesiones diferían en algunos casos tanto en severidad como en complejidad, por lo tanto en la mucositis ulcerativa oral tras la radiación también influyen factores relacionados con el paciente como la edad, el estado nutricional, la microbiota oral, el nivel de higiene, la saliva tanto en cantidad como en calidad y el recuento de neutrófilos ¹²⁴.

- Edad y sexo : según un estudio de Barasch y cols.¹²¹, se da un incremento en la severidad de la mucositis en los pacientes ancianos, e identificó una significativa correlación entre los grados de severidad de mucositis y el avance de la edad. No existen diferencias significativas de mucositis entre hombres y mujeres.
- Estado nutricional: el papel del estado nutricional del paciente como factor de riesgo para la mucositis ulcerativa oral queda demostrado ¹²⁵. Los bajos niveles plasmáticos de glutamina representan un factor de riesgo en la aparición de mucositis. El empleo de suplementos antioxidantes como puede ser el caso de la vitamina E, inducen cambios en la gravedad pero no en la prevalencia.
- Microflora oral: relacionada desde hace muchos años con la severidad de la mucositis. Una revisión de Soysa y cols.¹²⁶, en lo referente a la microbiota en la mucositis tras la radiación, concluyen que, tras los cambios inducidos por la radiación, el más directo de la mucositis es la presencia de *Candida*, que está presente en un 25-50% de sujetos sanos y en un 71,4% en los pacientes con radiación, y se pasa de un estado de *Candida* comensal a un estado de sobrecimiento originando incluso infecciones sistémicas. La *Candida* tiene mayor capacidad de infección cuando los medios son los favorables como es el caso de la boca seca ¹²⁷, xerostomía, bajada de defensas...

1.1.8.2.2.3. CANDIDIASIS

Se verá más detalladamente en el correspondiente apartado.

1.1.8.2.2.4. LESIONES DENTALES

Las infecciones de la pulpa dental y de las zonas periapicales pueden ser fuente de complicaciones sistémicas en pacientes con cáncer que reciben radiación. La caries extensa que provoca pulpitis irreversible es la causa principal de tales infecciones; por eso se recomienda acudir antes de iniciar la radioterapia a la clínica dental para eliminar focos de infección.

Debido al efecto de la falta de saliva, con el tiempo otro efecto secundario de la radioterapia es la aparición de caries en lugares poco frecuentes como es el caso de las caries radiculares ^{107, 113}.

1.1.8.2.2.5. OTRAS LESIONES

El daño de los grandes vasos sanguíneos después de la radiación no ha recibido tanta atención como el daño microvascular que produce la radiación. Sin embargo, ha sido reconocido como una de las mayores secuelas. Las consecuencias de la radiación inducen daños en la carótida que pueden ser importantes y tienen un significativo impacto en la calidad de vida de los pacientes ^{128, 129}. El mecanismo celular para evitar el daño de la radiación ha sido eludido. Esto involucra una activación, provocada por la radiación, de varios factores de crecimiento y citoquinas. Estas sustancias estimulan el proceso de arteriogénesis con los cuales implica la peroxidación de lípidos, formación de células espumosas, proliferación celular del músculo liso y la migración de esas células de la media a la íntima, y la síntesis de matriz extracelular. Este nuevo entendimiento dentro de lo celular y lo molecular de la arteriogénesis puede proveer ayudas para el tratamiento terapéutico. Muchos pacientes con estenosis carotídea tras la radiación apenas tienen síntomas. Sin embargo, el cada vez más importante efecto ha hecho que los oncólogos de cabeza y cuello sugieran una particular atención debido a las secuelas en la estenosis carotídea ¹²⁸⁻¹³⁰.

El hipotiroidismo es una consecuencia del tratamiento oncológico que comúnmente se produce durante la laringectomía. La incidencia varía con la edad. La radiación aplicada sobre la glándula tiroidea, promueve la secreción de hormonas tiroideas, las cuales encienden un feed-back negativo, suprimiendo los niveles de TSH¹³¹.

La radioterapia produce una radiodermatitis de grado variable en función de la gravedad. Los folículos pilosos son relativamente radiosensibles y cuando están dentro del campo de tratamiento interrumpen su crecimiento y se caen durante la tercera semana. La alopecia puede ser transitoria o definitiva en función de la dosis administrada.

- Grado I-eritema.
- Grado II-descamación seca.
- Grado III-descamación húmeda.

La osteorradionecrosis puede llegar a ser la complicación más grave de la radioterapia. Se define como la aparición, en una zona previamente radiada, de hueso desnudo durante más de tres meses y en ausencia de recidiva tumoral. Se caracteriza por la hipocelularidad y la hipovascularización con un infiltrado inflamatorio y de tejido conectivo a nivel medular. La rama horizontal de la mandíbula es la zona más frecuentemente lesionada dado su escaso aporte vascular. Se detecta en los primeros 3 años en un 70-94% de los casos, sobre todo en los 3-12 meses de la radiación, o relacionada con traumatismos. La incidencia de estas lesiones varía del

1% al 27% de los enfermos radiados ¹³². Los pacientes edéntulos tienen un riesgo inferior a la mitad del que tienen los pacientes con dientes, y si aparece, es de presentación más temprana (en general en el primer año). Generalmente se detecta con dosis superiores a 70 Gy y dependiendo del fraccionamiento de radiación utilizada. Estas lesiones interesan en la zona predominantemente a la mandíbula (80%), en la rama horizontal y en la zona de premolares y molares ¹³². No existen apenas diferencias de prevalencia entre hombres y mujeres.

Las alteraciones en el sentido del gusto se inician en la primera semana (10 Gy) y progresa rápidamente con una destrucción de las células de las papilas gustativas a los 20 Gy, estando ausente hacia la tercera semana. Al finalizar el tratamiento mejora rápidamente y luego se enlentece la mejoría.

En el tejido subcutáneo, el efecto de la radiación dará lugar a fibrosis (aumento de la consistencia tisular), linfedema y estenosis faríngeo-laríngea. Las heridas se retrasan en el proceso de curación y tienen tendencia a las infecciones, debido a la escasa vascularización y a la fibrosis que no es reversible sino progresiva.

1.1.8.3. QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER ORAL

La quimioterapia cuando se emplea frente al cáncer, se denomina quimioterapia antineoplásica o antitumoral. Los más empleados en los cánceres de cabeza y cuello son la bleomicina, cisplatino, metotrexato, 5-fluoruracilo, la vinblastina y la ciclofosfamida. La quimioterapia puede ser realizada administrando uno o más quimioterápicos. El uso de fármacos aislados (monoquimioterapia) se mostró ineficaz en la inducción de respuestas completas o parciales significativas. Por ello, la tendencia actual es la poliquimioterapia, cuyos objetivos son afectar poblaciones celulares en diferentes fases del ciclo celular, utilizando la acción sinérgica de los fármacos, disminuyendo el desarrollo de resistencia a los mismos y promoviendo una mayor respuesta por dosis administrada ¹³³. Se utiliza quimioterapia como único tratamiento en los tumores de cabeza y cuello con carácter paliativo, en tumores recurrentes y/o metastáticos¹³³. Los fármacos antineoplásicos actúan impidiendo la proliferación celular mediante la inhibición de la reproducción. Estos efectos son causantes de la toxicidad presentada por estos fármacos.

La quimioterapia se clasifica de acuerdo con sus finalidades en:

- Curativa: pretende conseguir el control total del tumor; su papel en el cáncer oral no está tan definido como en otras regiones.

- Coadyudante: a continuación de la cirugía curativa, con el objetivo de esterilizar células residuales locales o en circulación, reduciendo la incidencia de metástasis a distancia.
- Previa: indicada para obtener la reducción parcial del tumor (complementación terapéutica a la cirugía o radioterapia).
- Paliativa: sin finalidad curativa, su objetivo es mejorar la calidad de supervivencia del paciente.

Los factores de riesgo de las complicaciones orales se derivan del daño directo a los tejidos orales secundario a la quimioterapia y el daño indirecto debido a la toxicidad regional o sistémica ^{11, 134}.

Tabla XXIV.

TABLA XXIV COMPLICACIONES ORALES DE LA QUIMIOTERAPIA
Complicaciones orales de la quimioterapia y la radiación de la cabeza y cuello (PDQ®) National Cancer Institute. 2011;1-3 (fecha de acceso 23-9-10). Disponible en URL: <http://www.cancer.gov>¹¹.

Toxicidad directa	Toxicidad indirecta
Mucositis oral	Neutropenia
Disfunción de las glándulas salivales	Inmunosupresión
Neurotoxicidad	Anemia
Disfunción ATM	Trombocitopenia
Anomalías en el desarrollo y crecimiento	Infecciones víricas (HSV, VZV, CMV), micóticas (candidiasis), bacterianas.

Al igual que la radioterapia, la quimioterapia busca atacar y destruir las células cancerosas, que se reproducen muy rápidamente, y desafortunadamente las células normales que se multiplican. Los ejemplos más típicos son los folículos pilosos, las células de la médula ósea y la mucosa oral, Tabla XXV ¹⁰⁷.

TABLA XXV EFECTOS SECUNDARIOS QUIMIOTERAPIA
Caribé F, Chimenos E, López J, Finestres F, Guix B. Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral. Med Oral 2003;8:178-87 ¹⁰⁷.

PRECOCES (0-3 DÍAS)	INMEDIATOS (7-21 DÍAS)	TARDÍOS (MESES)
DIARREAS	MUCOSITIS	ALOPECIA
NAUSEAS	MIELOSUPRESIÓN	INMUNOSUPRESIÓN
VÓMITOS	NEUTROPENIA	NEFROTOXICIDAD
MALESTAR	PLAQUETOPENIA	NEUROTOXICIDAD
ADINAMIA	ANEMIA	MIOCARDIOPATÍAS
ARTRALGIAS	INFECCIONES	TOXICIDAD LOCAL
AGITACIÓN	HEMORRAGIAS	
EXANTEMAS	XEROSTOMÍA	

La mucosa oral será más frecuentemente afectada por este tipo de tratamiento (aproximadamente 40% de los pacientes que reciben quimioterapia y 50% ¹¹ de estos pacientes, las lesiones son severas requiriendo intervención médica, incluso modificación de la oncoterapia citotóxica) y por consiguiente se manifiestan desde el eritema o ulceraciones locales hasta la pérdida total del epitelio con hemorragias e intenso dolor.

La mucosa labial, la mucosa bucal, la lengua, el suelo de boca y el paladar blando se ven afectados más severamente por la quimioterapia que los tejidos fijos altamente queratinizados (paladar duro y encía) esto puede deberse a la tasa más rápida de renovación de células epiteliales ¹¹.

Los esquemas terapéuticos más tóxicos en este sentido son aquellos que incluyen bleomicina, 5-fluoracilo, metotrexato, adriamicina, VP-16, mitomicina, vincristina, hidroxiaurea, citarabina y busulfán ¹³⁴. Otro factor que favorece la aparición de mucositis es el tratamiento mixto con radioterapia.

La hiposialia es frecuente y ello conlleva a las infecciones, cuyo potencial es elevado, ya que hay inmunosupresión y ausencia de integridad del epitelio ¹³⁵. La infección oral es una de las más graves complicaciones de la mucositis. Incide con gran frecuencia en los pacientes afectados por la severa neutropenia y puede ser de origen bacteriano, viral, fúngico o mixto. La presencia de infección influye en la peor evolución de las lesiones de la mucosa oral; así como el deterioro del estado general del paciente ¹³⁶.

Los casos de candidiasis son más exacerbados en estos pacientes debido a la mielosupresión, incluso con tratamiento antifúngico, la mitad de estos pacientes desarrollan esta infección ¹³⁷⁻¹⁴⁰.

El uso único de quimioterapia según Silverman¹⁴¹ no es una opción de tratamiento efectivo, debido a que en la cavidad oral predomina el carcinoma escamoso, el cual presenta poca respuesta a los citostáticos, además de su baja tendencia a la diseminación precoz.

La mayoría de los efectos secundarios desaparecen con la supresión del tratamiento; aunque hay algunos efectos que son irreversibles y limitan la utilización de algunos citostáticos como el caso de la mitramicina, AMSA y mecloretamina ¹¹.

El protocolo del Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón indica:

- TUMORES VOLUMINOSOS (QT INDUCCIÓN Y QT Y RT CONCOMITANTE)
QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN (2 CICLOS) TPF cysplatino.
QUIMIOTERAPIA (2 ó 3 CICLOS cada 21 días) CDDP 100M2/ Y RADIOTERAPIA (70 GY) CONCOMITANTES
- RADIOTERAPIA Y CETUXIMAB O ERBITUX (1 CICLO DE 400 mg. una semana antes de radioterapia Y 7 CICLOS MÁS DE 250 mg. semanales INDICADO EN PACIENTES CON FALLO RENAL O HEPÁTICO. CONSECUENCIAS EN PIEL.
- QUIMIOTERAPIA (CDDP cysplatino 100 mg. cada 21 días; 50 mg. semanales; 7 mg. diarios hasta terminar radioterapia) Y RADIOTERAPIA.

1.1.8.4. ANTICUERPOS MONOCLONALES

Uno de los recientes acercamientos para una específica detección y un selectivo tratamiento contra el cáncer es el uso de anticuerpos monoclonales (MAbs) conjugados con radionucleótidos. En la última década una severa radioterapia de anticuerpos monoclonales había sido aprobada por el US Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de un cáncer con radioinmunoescintigrafía (RIS) ¹⁴².

La aplicación de los MAbs para la detección el tratamiento de los cánceres de cabeza y cuello, de cualquier manera ha empezado tarde. Una de las muchas razones para este lento progreso es de la carencia de MAbs con una alta especificidad en cáncer de cabeza y cuello y una restricción de la reacción en los tejidos normales. El uso de anticuerpos monoclonales (MAbs) ha sido considerado como una alternativa realista acerca de la detección y tratamiento de cáncer en cabeza y cuello ¹⁰⁶.

1.1.9. PAPEL DEL ODONTÓLOGO FRENTE AL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO Y SUS TERAPIAS

Todo paciente oncológico debería acudir a la consulta dental antes de ser sometido al tratamiento por radioterapia, quimioterapia o la conjunción de las mismas. En todo caso, independientemente del momento en el que llegue el paciente, el paso inicial consiste en hacer una historia clínica detallada en la que se deben constatar todos los datos de la terapéutica antineoplásica y para ello es relevante una estrecha comunicación del odontólogo con el médico oncólogo.

El campo a radiar está predeterminado, con lo que se puede prever las estructuras orales que se encontrarían en el trayecto del haz de radiación y que pueden resultar afectadas. Se deben de tener en especial consideración las glándulas salivales puesto que si son dañadas, van a dar lugar a una importante falta de saliva y a diversas complicaciones secundarias, como disgeusia, hipersensibilidad dentaria, caries rampantes o trismus, u osteorradionecrosis .

La planificación del tratamiento odontológico del paciente irradiado va a estar condicionada por una serie de factores, unos relativos a las características de los pacientes y otros en relación con los métodos terapéuticos utilizados. La complejidad de estos enfermos y la severidad y frecuencia de las complicaciones derivadas de la radioterapia han servido de argumento para sugerir la inclusión del odontólogo dentro del equipo multidisciplinario que trata a estos pacientes oncológicos.

Para poder establecer un plan de tratamiento en estos pacientes antes de someterse a la radiación, deberemos realizar una correcta anámnesis y una exhaustiva exploración oral, en la que se refleje el estado dental, periodontal y de la mucosa bucal. La radiología puede resultar de utilidad para descartar lesiones previas no observables clínicamente. También es conveniente en este período realizar una sialometría cuantitativa para comprobar las tasas de flujo salival total, en reposo y estimulado mediante tabletas de parafina masticadas.

Los pacientes pueden ser clasificados, atendiendo a su nivel de higiene oral y su estado bucodentario, según criterios clásicos ya establecidos por Fogorov ¹⁴⁴. Aquellos que presenten un estado bucodentario malo, así como una higiene oral y colaboración mínimas, serán susceptibles de tratamientos sencillos, realizándose extracciones dentales y de restos radiculares.

Se aconseja la exodoncia de los dientes no recuperables por alteraciones pulpares, periodontales, oclusales o por tratarse de dientes semiimpactados, así como todas las piezas dentales remanentes en los casos en que su número fuera muy exiguo. Para realizar dichas exodoncias y para las manipulaciones quirúrgicas, debe respetarse un tiempo mínimo antes de la radiación que se ha establecido entre 15 y 20 días para que puedan repararse estos tejidos correctamente, puesto que no debe existir ninguna solución de continuidad en la mucosa oral cuando empieza el tratamiento radioterápico^{145,146}. Si coexisten determinadas enfermedades sistémicas, como pueden ser la diabetes mellitus, este tiempo debe prolongarse.

También deben tenerse en cuenta otros condicionantes, como la localización de los dientes extraídos (maxilares o mandibulares), si se realizó osteotomía, si se fracturó la pared alveolar o si existía infección previa. La demora necesaria para controlar estos factores mejorará el pronóstico en cuanto a la futura incidencia de osteorradionecrosis, no empeorando el tumor ^{145, 146}.

En aquellos pacientes con estado bucodentario aceptable o bueno y que son colaboradores,

debemos instaurar una serie de medidas preventivas para mantenerlos en las mejores condiciones posibles. En este tiempo anterior a la radiación es cuando estableceremos unas medidas de higiene orales apropiadas ¹⁴⁴. Se deberá promover el control exhaustivo de la placa bacteriana y deberán fijarse unas normas dietéticas. Asimismo la presencia de cálculos que serán eliminados mediante tartrectomía o por raspado y alisado radicular. Si fuese precisa la realización de cualquier procedimiento quirúrgico periodontal, se tendrán en cuenta los condicionamientos mínimos expuestos anteriormente. Por último, en esta fase previa a la radioterapia deberá procederse a restaurar todas las piezas dentales susceptibles de ser reconstruidas, recurriendo al tratamiento de conductos (endodoncia) si fuese necesario. En niños con premolares y molares recién erupcionados, deberemos haber realizado el sellado de las fisuras.

Durante el período de radiación, nuestra atención irá enfocada hacia la prevención y el control del estado bucodentario del paciente, y debemos evitar cualquier maniobra invasiva en la cavidad oral. Se tendrá motivado al paciente respecto a la higiene oral, controlando la eficacia del cepillado y la eliminación directa de la placa bacteriana. Si la hipersensibilidad dentinaria fuera importante, aconsejaremos el uso de pastas dentífricas o geles con agentes desensibilizantes como el nitrato potásico.

Se seguirá controlando la dieta que, en ocasiones, tiende a ser semiblanda por la mucositis que comienza en este período. Asimismo, se tiene que suprimir totalmente los irritantes como el tabaco y el alcohol.

Durante el tiempo de radiación, se debe evitar cualquier tipo de intervención de cirugía oral o periodontal ¹⁴⁴.

El efecto de la radiación sobre la mucosa provoca una irritación que facilita las soluciones de continuidad (erosiones, mucositis) y una cierta disminución de los mecanismos de defensa locales, lo que facilita la aparición de infecciones, por ello se aconseja el uso de colutorios antisépticos para el control de la placa bacteriana y la prevención de infecciones micóticas (bicarbonato...). Debemos tener presente que numerosos colutorios tienen un excipiente alcohólico y que su uso podría tener efecto lesivo sobreañadido en la mucosa oral. A veces se hace necesario el uso de soluciones anestésicas (lidocaina 2%) en colutorio para evitar las molestias.

Ante la aparición de candidiasis oral, se aconseja el uso de clorhexidina, fluconazol, nistatina y miconazol manteniendo el tratamiento durante al menos 1 mes ¹²⁶.

La disminución del flujo salival a consecuencia del daño glandular se trata con la estimulación del reflejo salival mecánica o farmacológicamente. Se puede aumentar la frecuencia de ingestas al día o sugerir el uso de goma de mascar con xilitol. También se puede recurrir a fármacos como la pilocarpina ¹¹⁴⁻¹¹⁶. Asimismo, los sustitutos salivales o salivas artificiales constituyen un recurso que

pueden resultar eficaces en los períodos de hiposialia grave ¹¹¹.

La radiación no provoca directamente lesiones dentales, permaneciendo inalterados el esmalte y el cemento. Sólo la pulpa puede presentar lesiones degenerativas, reaccionando con fenómenos hiperémicos, estasis sanguínea y degeneración hialina y albuminoide. Una de las consecuencias de esta falta de saliva; con una disminución de su capacidad tampón y favoreciendo el desarrollo de una flora bacteriana acidógena cariogénica, son las caries de rápida evolución que aparecen unos tres meses después del tratamiento. Son características en los bordes incisales, cúspides y región cervical, resultando especialmente agresivas en los dientes que tienen el cemento expuesto ¹⁴⁴.

Para prevenir la aparición de caries, se aconsejan aplicaciones fluoruro sódico neutro a concentraciones de 0,5% en cubetas individuales. Estas cubetas tienen la ventaja de disminuir la cantidad de flúor a aplicar, reduciendo la posibilidad de ingesta.

Una vez finalizada la última sesión de radioterapia, el paciente debe seguir con los mismos cuidados higiénicos realizados en los anteriores períodos de forma rigurosa, pues es en ese momento cuando van a aparecer la mayoría de las complicaciones como es el caso de que sigan teniendo disminución salival, con los efectos secundarios antes mencionados y a consecuencia de ello el origen de caries radicales, problemas en las encías que a largo plazo podrían evolucionar a enfermedad periodontal si es que previamente no la tenía en cuyo caso se exacerbaría la situación periodontal.

El trismo es una secuela tardía de la radioterapia, que aparece entre 3 y 6 meses después de finalizada ésta. Se caracteriza por una limitación de la apertura bucal que, en ocasiones es muy severa, impidiendo la higiene y dificultando la ingesta de alimentos. Su etiopatogenia puede ser múltiple, aunque lo más frecuente es que responda a fibrosis de los músculos masticatorios o a la aparición de osteorradionecrosis en la zona próxima al ángulo mandibular, presentándose, en ocasiones, de forma refleja por la existencia de una fractura mandibular a ese nivel¹⁴⁷. Excepcionalmente se debe a una recidiva tumoral en la zona del trígono retromolar o en la fosa pterigomandibular. El tratamiento de esta complicación cuando se debe a una fibrosis se basa en la mecanoterapia de estos elementos, movilizándolos activamente mediante desplazamientos verticales y anteroposteriores durante varias sesiones al día. Otros autores sin embargo, prefieren, los instrumentos de movilización pasiva, como los dispositivos con resorte junto a la prescripción de tratamiento miorelajante.

La osteorradionecrosis puede llegar a ser la complicación más grave de la radioterapia y la mejor terapéutica es la prevención y, en la fase postradiación, seguiremos reforzando la higiene oral y evitando irritantes sobre la mucosa oral. Las prótesis removibles mucosoportadas deben evitarse

hasta pasado el período agudo tras la irradiación, y se comenzarán a colocar con mucho cuidado, revisándolas minuciosamente para evitar traumas, especialmente durante el primer año posterior a la radioterapia. También se habrán tomado las medidas oportunas en fases anteriores para la protección de los maxilares frente a la irradiación. La asociación de oxigenoterapia hiperbárica con una limpieza y desbridamiento de las lesiones incipientes parece tener buena respuesta en el tratamiento de la osteorradionecrosis ¹⁴⁸⁻¹⁵⁰, debido a que estimula la angiogénesis y la neovascularización del hueso, optimizando los niveles celulares de oxigenación. Cuando las lesiones son más avanzadas y existe una infección severa, una fístula orocutánea y/o fractura patológica, se debe realizar un tratamiento quirúrgico pudiendo variar éste desde la resección de la porción afectada hasta la hemimandibulectomía ¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. Todo ello combinado con oxigenoterapia.

La osteorradionecrosis puede ocurrir en cualquier momento tras la radiación, incluso hasta años después de dicho tratamiento, y que probablemente es indefinido. Además las osteorradionecrosis crónicas no progresivas pueden permanecer estables sin necesidad de intervenciones extensas que incluyan oxígeno hiperbárico y cirugía.

En conclusión, pensamos que el odontólogo debe participar activamente en la detección de lesiones precancerosas, especialmente en fases precoces, evitando la posible instauración de tratamientos agresivos quirúrgicos, radioterapia y quimioterapia. Ante el diagnóstico de neoplasia maligna, el paciente debe ser encaminhado a un centro especializado, normalmente compuesto por un oncólogo radioterapeuta, un cirujano maxilofacial, un oncólogo médico, un patólogo y, como declaramos anteriormente un odontólogo, que evalúen al enfermo y recomienden la terapéutica más apropiada. Si existen alternativas al tratamiento, éstas deben ser siempre discutidas con el paciente. El profesional de la Odontología tienen pues, un relevante papel en la prevención y curación o control de las lesiones orales en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a radioterapia y/o quimioterapia, puesto que al proporcionarle alivio y erradicación de los síntomas, contribuye en gran medida, a mejorar la calidad de vida de aquellas personas que están en este duro tratamiento contra este tipo de cáncer ¹⁰⁷.

1.2. CANDIDIASIS

Una gran variedad de enfermedades causadas por hongos pueden aparecer en la región bucal y peribucal, ya sea como lesiones localizadas o manifestaciones de micosis sistémicas. De todas ellas, la infección fúngica más prevalente en el ser humano es la candidiasis ¹⁵¹.

La candidiasis bucal es una de las entidades nosológicas más frecuentes e importantes de la cavidad oral, y comprende una serie de procesos muy variados provocados por la acción patogénica de hongos del género *Candida* considerados tradicionalmente como saprofitos adventicios u oportunistas de la mucosa bucal, gastrointestinal y genitourinaria y de otras superficies mucocutáneas de individuos sanos.

Estas candidiasis son frecuentes en personas de cualquier edad aunque se observan más comúnmente en lactantes, ancianos ¹⁵² y personas con factores predisponentes generales o locales que favorecen su proliferación y transformación patógena; como la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), diabetes...

De igual manera se manifiesta en aquellos pacientes que son tratados con radioterapia como es el caso del cáncer oral. El efecto de la radiación sobre el sistema inmune hace que los pacientes se encuentren más vulnerables ante la infección ^{118, 126}. El flujo salival es reducido, con lo cual, carecen de lisozimas, lactoferrina y citoquinas salivales que inhiben y controlan el crecimiento de las *Candidas*.

Algunas autopsias muestran que un 5, 12 y 25% de los pacientes que tuvieron tumores sólidos o linfomas o leucemias tienen evidencias histológicas, de que tuvieron una infección-invasión de hongos y un 58% de estas infecciones causadas por especies de *Candidas* ¹²⁶. En otra evaluación de autopsias los resultados indicaron aquel mínimo riesgo para una fatal infección sistémica por *Candida* en pacientes con leucemia es de 27% ¹²⁶. Es sobradamente conocido que la *Candida* puede persistir a través de la mucosa gastrointestinal intacta y causar candidiasis transitorias ¹²⁶.

Debido a la toma de inmunosupresores en los casos de trasplante de órganos, se encuentra muy debilitado el sistema inmune en estos pacientes que incluso pueden incrementarse el riesgo de infecciones muy graves con una sepsia severa con un alto riesgo de mortalidad ¹⁵³. La prevalencia de candidiasis oral en los pacientes trasplantados renales es significativamente mayor ($p < 0.005$) que los pacientes control (2,5%) y mayor si lo comparamos con la prevalencia de la población en general (0,3% a 2,7%). Estos pacientes desarrollan candidiasis en cuanto reciben el órgano trasplantado y se inicia tratamiento inmunosupresor para evitar el rechazo del órgano recibido. Durante este período, los pacientes trasplantados son tratados con antifúngicos hasta que se consiga una estabilidad. En ocasiones el desarrollo de la candidiasis no se evidencia hasta

después del trasplante, cuando estos pacientes están enfermos o con estrés o los niveles de inmunosupresión se extienden bastante tiempo ¹⁵³.

En los pacientes que están sometidos a tratamientos más drásticos como la quimioterapia en casos de linfomas, mielomas... que además conllevan un trasplante de médula, los casos de candidiasis son más exacerbados, incluso con tratamiento antifúngico la mitad de estos pacientes desarrollan esta infección ^{137, 138, 154, 155}. En el estudio de Epstein y cols. ¹³⁷ han demostrado, que los pacientes que conllevan un trasplante medular en un 31% se diagnosticaron candidiasis oral y contribuye a la muerte en un tercio de dichos pacientes. Las autopsias revelaron que en los pacientes de trasplante de médula ósea la infección fúngica fue encontrada en un 35%. Ni la edad ni el sexo influyen en la incidencia tanto de la candidiasis como de la mucositis. Otros factores tales como los niveles de neutropenia, el espectro del antibiótico, el uso de esteroides o los niveles de saliva, si predisponen a la colonización de la candidiasis. Respecto a la mucositis en los pacientes que fallecieron la desarrollaron en un 92% debido a la toxicidad del tratamiento en comparación al 70% que sobrevivieron.

La candidiasis bucal produce a veces infecciones sistémicas graves en el huésped neutropénico. Puede haber esofagitis o diarrea. En conclusión la recuperación de la función medular o de las glándulas salivales en combinación con la cicatrización de la mucosa bucal al concluir el tratamiento contra el cáncer, son indispensables para la resolución a largo plazo de la candidiasis.

En pacientes cuya enfermedad de base ya conlleva un nivel linfocitario disminuido (VIH) los niveles de candidiasis oral está muy aumentada debido a los niveles inmunitarios ¹⁵⁶⁻¹⁵⁸. Las formas eritematosas en lengua, pseudomembranosa en paladar, y queilitis angular en comisuras son las más frecuentes. La reciente evidencia científica sugiere que la infección oral de *Candida albicans* y otras especies de hongos en pacientes con VIH, se presentan con síntomas más severos. Estos pacientes son más difíciles de tratar que aquellos en los que la infección se debe sólo a *Candida albicans*. Otras especies distintas a *Candida albicans* ^{159, 160} han empezado a aparecer infectando pacientes que sólo tenían *Candida albicans*. Muchos organismos han demostrado que causan infección. Los más comúnmente descritos son: *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. krusei* y *C. tropicalis*. Sin embargo, el papel de *Candida glabrata* en la candidiasis oral es controvertido. Se aísla más frecuente junto con *Candida albicans*, y supone entre un 5 y un 10% de todos los microorganismos aislados en pacientes VIH que padecen candidiasis oral ¹⁶¹. Algunos investigadores creen que la *Candida glabrata* es simplemente un microorganismo comensal, no contribuye a la infección. Sin embargo como se ha mencionado antes la candidiasis oral con infección mixta de *C. albicans* y *C. glabrata* en pacientes con VIH tiende a ser más grave y requiere mayores dosis de fluconazol para la curación clínica que la infección con *C. albicans* sólo ¹⁵⁹.

Los casos de *C. glabrata* en pacientes con VIH han aumentado, Canuto y cols. evaluaron pacientes con VIH en dos hospitales españoles y encontró 88% de registros de *Candida*, el 16% se correspondían a candidiasis orofaríngea. El 12% de todas las candidiasis orales eran resistentes al tratamiento antifúngico¹⁶². Además este microorganismo puede estar emergiendo como un potencial patógeno en la población anciana.

1.2.1. TIPOS

Los aspectos clínicos han dado lugar a numerosas clasificaciones pero actualmente la más usada es una relacionada con la infección por VIH que las divide en:

- Candidiasis pseudomembranosa o muguet: placas color crema o amarillentas que se desprenden al raspado y se localizan en cualquier superficie de la mucosa.
- Candidiasis eritematosa que aparece como parches rojos en cualquier superficie mucosa aunque son más frecuentes en el dorso lingual y en el paladar, las lesiones pueden aparecer en el paladar en oposición a la lesión del dorso de la lengua donde ésta toma contacto con el paladar.
- Queilitis angular, se manifiesta como fisuras y enrojecimiento en las comisuras.
- Candidiasis hiperplásica: es más frecuente en la mucosa yugal.

1.2.2. ESPECIES

El género *Candida* está compuesto por más de 150 especies diferentes pero a pesar del elevado número de especies descritas como colonizadoras de superficies mucosas y cutáneas del ser humano, la especie más importante de candidiasis oral es *Candida albicans*. Otras especies como *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida guilliermondii* o *Candida krusei*, han sido consideradas en mayor o menor medida como patógenos potenciales aunque su importancia en la etiología de la candidiasis oral es secundaria. También se han aislado de la cavidad oral otros hongos levaduriformes como *Rhodotorula glutinis* y *Saccharomyces cerevisiae*, pero su posible papel patógeno es muy discutible¹⁶³. Tabla XXVI.

TABLA XXVI ESPECIES CANDIDA SEGÚN FORMA CLÍNICA

FORMA CLÍNICA	ESPECIE AISLADA (%)
Personas sanas ¹⁵¹	<i>C. albicans</i>
Candidiasis en adultos infectados por VIH ¹⁶¹	<i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. dubliensis</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i>
Candidiasis en adultos radioterapia cabeza y cuello ¹²⁶	<i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. dubliensis</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. krusei</i>
Estomatitis protética ¹⁶⁴	<i>C. albicans</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. dubliensis</i>

1.2.3. PATOGENIA

En la mayoría de las candidiasis el origen es un reservorio interno oral o digestivo. En personas sanas examinadas se aíslan de levaduras de la cavidad oral, con un predominio importante de *Candida albicans* ¹⁵¹. El porcentaje de personas colonizadas aumenta o disminuye según la edad (la mayor colonización se observa en niños con edades comprendidas entre una semana de vida y dieciséis meses) y se incrementa con la presencia de prótesis dental, lesiones orales de diversa etiología (hiposialia, leucoplasia, liquen...) y en pacientes hospitalizados. Coco y cols. ¹⁶⁵ concluyen que los pacientes de más de 80 años de edad estaban colonizados por *Candida glabrata* cuando había prótesis removible. La colonización oral también sufre variaciones diarias con un mayor número de células fúngicas a primeras horas de la mañana y a últimas horas de la tarde. El riesgo de infección sistémica aumenta con la edad. Esto ha sido particularmente comprobado en mayores de 70 años ¹⁶⁶.

La lengua, el paladar y el resto de las mucosas orales son los lugares de mayor colonización por orden de frecuencia en la prevalencia de la *Candida* ¹⁶⁷. Las superficies de las prótesis removibles que están en contacto con la mucosa muestran un mayor grado de colonización por estos hongos que aquellas partes que no contactan con ésta ^{164, 168, 169}.

La *Candida* vive en armonía y equilibrio con otros miembros de la microbiota oral y su transformación en patógeno parece depender tanto de la alteración o fallo de los mecanismos defensivos de la persona colonizada como del complejo potencial de factores de virulencia que posee el hongo. La protección adecuada del ser humano frente a *Candida* parece depender de mecanismos inespecíficos y específicos humorales y celulares ¹⁷⁰. Las defensas que se pueden considerar como primarias incluyen la barrera física epitelial, el péptido antimicrobiano lingual (defensina con efecto antimicrobiano de amplio espectro), IgA secretora, diferentes factores salivales (lisozima, histatinas y lactoferrina entre otros), junto con el propio flujo y arrastre

efectuado por la saliva. La alteración más trivial parece ser suficiente para permitir que *Candida albicans* produzca una infección localizada y limitada a la mucosa oral pero que puede extenderse en casos severos a faringe, esófago e incluso producir una infección diseminada (septicemia), con alta morbi-mortalidad.

El primer estadio de la infección incluye la adhesión y colonización de las superficies celulares. Durante el segundo estadio, se produce una invasión de las células epiteliales superficiales gracias a la transformación levadura-micelo y la producción de enzimas hidrolíticos (proteinasas ácidas, fosfolipasas, etc...) ¹⁷¹. La penetración hística está facilitada por la formación de los tubos germinales. El proceso de invasión es seguido por una respuesta inflamatoria aguda caracterizada por un claro predominio de neutrófilos y la presencia de IgG, IgA, IgM, factores del complemento, linfocitos T y macrófagos ^{172, 173}.

La adhesión de *Candida* a las superficies es un requisito esencial para la colonización permanente o la infección de lugares expuestos a corrientes constantes, como en la cavidad oral donde la acción limpiadora de la saliva supone un potente mecanismo de defensa que arrastra a las levaduras en un intento de impedir su adhesión. La adhesión implica la unión de las blastoconidias de *C. albicans* a la superficie epitelial o a los materiales protésicos. La producción de tubos germinales, que posteriormente se transforma en largas hifas facilita la adhesión a las células epiteliales y a los materiales plásticos y permite la penetración de las mucosas por los espacios intercelulares. Este cambio morfológico es capaz de evadir algunas de las respuestas defensivas del hospedador ya que dificulta la fagocitosis y disminuye la reactividad con la IgA secretora de la saliva ¹⁷⁴. Dentro de los mecanismos de evasión de las defensas del hospedador, el cambio fenotípico (switching) parece tener gran importancia en algunas cepas de *C. albicans*¹⁷⁵. Este switching se ha asociado a una mayor virulencia y a una menor sensibilidad a los antifúngicos, aunque estos datos deben interpretarse con cautela. Entre las especies de *Candida*, *C. albicans* es la que mejor y más se adhiere a las células orales¹⁷⁶. Le siguen en su capacidad en orden descendente, *C. tropicalis* y *C. parapsilosis*. Las especies menos virulentas, como *C. krusei* y *C. guilliermondii*, no muestran adhesión o muy poca. La razón de esta variación entre las especies de *Candida* puede estar relacionada con la producción de una capa fibrilar externa ^{177, 178}. Las especies más patógenas son también las mayores productoras de enzimas hidrolíticos, como fosfolipasa (producida por *C. albicans* exclusivamente), lipasa, fosfomonoesterasa, hexosaminidasa y diferentes tipos de proteinasa¹⁷⁹. Las proteinasa ácidas o aspático-proteinasas son producidas principalmente por *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* y poseen un espectro amplio de actividad. *C. albicans* responde a la topografía de superficie ya que cuando sus hifas o filamentos se desarrollan sobre filtros o membranas en medios con agar, éstas crecen a través de los poros y de las hendiduras. Esta propiedad, denominada tigmotropismo, es un movimiento de

crecimiento como respuesta al tacto y ayuda al hongo a penetrar en algunos tejidos por las discontinuidades de la superficie y las roturas microscópicas. En algunas infecciones experimentales de *Candida*, en particular cuando el hongo invade células queratinizadas y en la esofagitis candidiásica, el cuadro histopatológico parece mostrar esta tendencia direccional de las hifas ¹⁷⁹.

1.2.4. FACTORES DE VIRULENCIA

La virulencia de *Candida albicans* se debe a un conjunto de atributos o factores de virulencia relacionados con su capacidad de evadir los mecanismos de defensa del hospedador y el tratamiento antifúngico y de lesionar las células y tejidos. Los factores de virulencia parecen estar controlados por diferentes genes de los cuales se expresa un número determinado en un momento concreto y que determinan el fenotipo y virulencia del aislamiento ¹⁸⁰⁻¹⁸². Entre los genes conocidos asociados potencialmente a la virulencia de *Candida albicans* se han descrito el gen de la hexosaminidasa (HEX1), varios genes de proteinasas aspárticas (SAP1, SAP2, SAP3 y SAP4) y un gen que confiere capacidad de producir tubos germinales y aumentar la adhesión (α 1NT1)¹⁸³. Los factores de virulencia varían dependiendo del lugar y de la etapa de la invasión y también de la naturaleza de la respuesta del hospedador ¹⁸⁴.

La transformación de comensal a patógeno puede estar asociada a la virulencia del microorganismo (Tabla XXVII), sin embargo, a diferencia de otras enfermedades, en la candidiasis bucal se acepta que los factores del huésped son de una importancia crítica en la patogénesis de la infección igual o mayor que la propia virulencia del hongo. En suma, los factores locales ambientales, la virulencia microbiana y determinadas características del huésped actúan como determinantes de la susceptibilidad a la enfermedad.

TABLA XXVII FACTORES DE LA VIRULENCIA DE LAS ESPECIES DE *CANDIDA*

Samaranayake LP. Host factors and oral candidosis. En Oral candidosis. Samaranayake LP, MacFarlane TW. Oral candidosis. London: Butterworth, 1990. pp. 66-103. ¹⁸⁵

MECANISMOS	FACTORES MOLECULARES
Adherencia	Hidrolasas extracelulares (proteinasas, lipasas) Anafilotoxinas (toxinas asesinas, nitrosaminasas, metabolitos ácidos)
Dimorfismo	
Tubos germinativos	
Mutación	
Interferencia con: fagocitosis, defensas inmunes, complemento	
Sinergismo con bacterias	

El factor que más contribuye a la virulencia de *Candida albicans* es su persistencia sobre las superficies mucosas de individuos sanos, consecuencia de la adhesión fúngica a las células epiteliales, ya que de lo contrario sería eliminada mediante la acción del lavado de la saliva. Así la adhesión de *Candida* permitirá la colonización de la mucosa bucal y será imprescindible para que tenga lugar la infección ¹⁸⁶. El hongo también se adhiere a la superficie acrílica de las prótesis y a ciertos microorganismos presentes en la cavidad oral (*S. mutans*, *S. sanguis*) o productos microbianos (glucanos).

Tras la colonización, la *Candida* invade las células epiteliales, posiblemente mediante unas enzimas llamadas hidrolasas extracelulares (proteínasa, fosfolipasa, fosfomonoesterasa...) que facilitan la adherencia de la levadura y la invasión de la mucosa. En la infección en humanos, las proteinasas son secretadas virtualmente por todas las cepas de *Candida albicans* y en grado variable por *Candida tropicalis*; ambas son las cepas más virulentas ¹⁸⁶⁻¹⁸⁸.

Las especies de *Candida* tienen un gran potencial acidogénico en presencia de carbohidratos. En este sentido se ha observado *in vitro* ¹⁸⁶, que la *Candida* en presencia de azúcares acidifica su microambiente mediante la producción de ácidos carboxílicos de cadena corta, como el ácido pirúvico, acético, provocando un pH ácido que permite la actividad y secreción de hidrolasas, además de aumentar la adherencia candidiásica ^{186, 188, 189}.

Candida albicans es un hongo que tiene la habilidad de adoptar diversos aspectos morfológicos o fases de crecimiento. Esto facilita enormemente la adaptación del microorganismo a diversas localizaciones, evitando la acción de los mecanismos de defensa.

Otro aspecto importante que contribuye a la patogenicidad y adaptación ambiental de la mayoría de cepas de *Candida albicans* y *Candida tropicalis* es la capacidad de mutar con frecuencia y de forma reversible entre múltiples fenotipos variables y heredables. El fenotipo puede variar en cuanto a la morfología celular, propiedades fisiológicas, sensibilidad a fármacos y secreción de hidrolasas ^{186, 190-192}.

Candida posee unos receptores de superficie capaces de inhibir la fagocitosis y afectar al sistema inmune humoral y celular, inhibiendo la proliferación de linfocitos T y de interleucinas 1 y 2 ^{186, 193, 194}.

Candida tiene la capacidad de producir anaflotoxinas como la candidotoxina 75kD ^{186,195} y la toxina asesina, pero la dificultad para aislarlas y su desconocido papel en la patogénesis de la candidiasis ha disminuido el interés por éstas. Sin embargo, cada vez hay más evidencias de que *Candida albicans* (colonizadora de leucoplasias bucales) pueden causar cambios displásicos en la mucosa oral mediante la producción de nitrosaminas endógenas, a partir del nitrito sódico de la saliva y ciertas aminos presentes en alimentos, lo que induciría a pensar que los cambios displásicos de la mucosa son debidos a la infección por *Candida*. Las cepas aisladas de lesiones

bucales precancerosas tienen un alto potencial de nitrosación. En animales se ha visto que las nitrosaminas producidas por *Candida* son capaces de inducir carcinomas bucales ¹⁹⁶.

En la Tabla XXVIII se resumen algunos de los factores sistémicos que predisponen a la candidiasis bucal vía sistémica. Mencionar especialmente que la candidiasis en los pacientes que están en tratamiento con radioterapia, está favorecida por la disminución del flujo salival, la atrofia epitelial y la disminución de la respuesta inmune, como hemos mencionado anteriormente.

TABLA XXVIII FACTORES GENERALES QUE PREDISPONEN A LA CANDIDIASIS BUCAL

Samaranayake LP. Host factors and oral candidosis. En Oral candidosis. Samaranayake LP, MacFarlane TW. Oral candidosis. London: Butterworth, 1990. pp. 66-103. ¹⁸⁵

<p>1º Factores fisiológicos: edad (infancia, senectud), embarazo (candidiasis vaginal), sexo (micosis profundas en el hombre y las perionixis en la mujer).</p> <p>2º Factores hormonales: diabetes mellitus, hipoparatiroidismo, otros.</p> <p>3º Factores nutricionales: malnutrición, malabsorción, hipovitaminosis, ferropenia crónica.</p> <p>4º Neoplasias y enfermedades hematológicas malignas.</p> <p>5º Factores infecciosos: VIH.</p>	<p>6º Factores inmunológicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inmunodeficiencias primarias. - Fármacos inmunosupresores. - Enfermedades de la médula ósea. - Déficit de mieloperoxidasa hereditario. - Incapacidad secretora de antígenos ABO. - Trasplantados. <p>7º Factores farmacológicos: anticonceptivos, corticoterapia, antibioterapia, tratamiento antineoplásico.</p>
--	--

Los factores locales detallados en la Tabla XXIX son los que más frecuentemente se asocian a la infección bucal, pero hay que tener en cuenta que actúan en conjunto con los sistémicos y el proceso patológico suele ser resultado de la superposición de ambos tipos de factores.

TABLA XXIX FACTORES LOCALES QUE PREDISPONEN A LA CANDIDIASIS BUCAL

Poirier C, Chimenos E, Ferrer M, López J, Caballero R. Importancia de los factores predisponentes en la candidiasis bucal. Med Oral 1997;2:21-9 ¹⁸⁶.

<p>1º ALTERACION DE LA BARRERA MUCOSA</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cambios epiteliales exógenos: trauma, oclusión local, maceración. - Cambios epiteliales endógenos: atrofia, hiperplasia, displasia. 	<p>2º ALTERACIÓN SALIVAL</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cambios cuantitativos, cambios cualitativos. <p>3º FLORA COMENSAL</p> <p>4º DIETA RICA EN CARBOHIDRATOS</p> <p>5º ANTIBIÓTICOS Y CORTICOIDES</p> <p>6º TABAQUISMO</p> <p>7º OTROS</p>
--	--

La integridad de la mucosa bucal puede ser alterada por gran variedad de factores. El más importante es la existencia de prótesis dentales removibles, sobre todo las superiores de acrílico mucosoportadas, causantes de la estomatitis protética o subplaca, y los aparatos de ortodoncia, ya que actúan de reservorio de la *Candida*, varían el grosor epitelial, ocasionan un trauma de repetición y provocan microfisuras en el epitelio; todo ello aumenta la permeabilidad a los antígenos y toxinas de *Candida*^{168, 186, 197}. Los microtraumas de repetición en la mucosa, de origen dentario y/o protético y los hábitos de mordisqueo de la mucosa yugal también predisponen a la candidiasis bucal¹⁶⁸.

La queilitis angular es un proceso patológico donde, la humedad persistente en los ángulos de la boca, el epitelio delgado de la zona y la fricción de las superficies cutáneas vecinas, son el factor clave en la infección por *Candida*. El proceso patológico se ve agravado por una serie de cofactores, como: el déficit de hierro, disminución de la dimensión vertical por prótesis desgastadas o bruxismo^{167, 186}. También favorece la maceración, el uso continuado de chupetes en los lactantes, que mantiene húmeda la boca y las comisuras.

El epitelio de la mucosa bucal constituye un mecanismo de barrera, que puede verse afectado por su atrofia, hiperplasia o displasia. Un epitelio atrófico es más conductor a la colonización candidiásica que un epitelio normal. Uno de los mecanismos de protección de la mucosa bucal contra la *Candida* es su constante descamación, que tiene lugar a un ritmo superior al del crecimiento de las especies de *Candida in vivo*. Por eso se cree que cuando el hongo empieza a penetrar en el epitelio superficial hay una respuesta hiperplásica que compensa la invasión. Pero en ciertas circunstancias, el aumento de la actividad mitótica de la mucosa puede llevar a una atipia celular y cambios malignos. Se ha visto que las leucoplasias candidiásicas tienen más porcentaje de transformación maligna a carcinoma escamoso que otras leucoplasias. Algunos autores han relacionado el consumo regular de tabaco con la candidiasis hiperplásica. Aunque los mecanismos patogénicos son inciertos, las hipótesis más consistentes son: la hiperqueratinización epitelial provocada por el tabaco, variaciones cualitativas de la saliva, variación de la flora bucal, factores del tabaco estimuladores para *Candida*. Los hidrocarburos aromáticos que contienen el tabaco, sumado a la colonización candidiásica, aumentan el potencial de malignización de las candidiasis hiperplásicas^{198, 199}.

1.2.5. CANDIDIASIS Y RADIACIÓN EN CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Los mecanismos por los cuales los procedimientos terapéuticos de cáncer oral y otros tipos de cáncer favorecen el desarrollo de hongos parecen ser complejos. La proliferación de hongos (infección), así como la consecuente infección se relaciona tanto como factores del huésped relacionados con el propio cáncer como con los efectos secundarios de la terapia antineoplásica.

Las defensas del huésped que son fundamentales contra la lucha de la candidiasis consisten en un adecuado número de neutrófilos circulantes y un eje linfocito-monocito funcional; ambos se encuentran disminuidos por la radiación. Así en los pacientes que además están sometidos a la quimioterapia como complemento o como tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, parecen tener peores condiciones tanto en la candidiasis, como en la mucositis ²⁰⁰⁻²⁰².

Los pacientes con enfermedades hematológicas desarrollan una granulocitopenia grave asociada con la candidiasis oral aguda. También hay una correlación significativa entre la colonización por *Candida* y el disminuido recuento linfocitario lo cual pone de manifiesto la importancia crucial de un sistema linfático normal para la prevención de la candidiasis oral ¹⁵⁵.

Durante la terapia antineoplásica el flujo salival se reduce también, en algunos casos llega a ser reducida en un 64% doblando la concentración microbiana de la saliva. La hiposialia inducida por la radioterapia desempeña un papel importante en la patogenia de las infecciones orales agudas en general y en particular de la candidiasis²⁰³. Todo esto está evidenciado por numerosos estudios con una asociación estadística muy significativa entre la presencia de hongos y el disminuido flujo salival estimulado ¹²⁷. Los leucocitos polimorfonucleares y neutrófilos salivales de los pacientes con cáncer oral mostraban una actividad reducida.

Estos estudios demuestran que la saliva posee componentes que tienen efectos protectores los cuales pueden decrecer el nivel de proliferación inducido por distintos carcinógenos ²⁰⁴. Un flujo salival continuo es tan importante como una barrera mucosa sana en la prevención de la colonización bucal por *Candida*. La disminución cuantitativa del mecanismo primario de defensa que desempeña la saliva favorece a la colonización por *Candida* mediante la disminución de la acción del lavado físico, la disminución del pH (el pH normal de la saliva es 5,6-7,8) y la disminución de los mecanismos enzimáticos e inmunológicos antifúngicos que contiene la saliva. También pueden predisponer a la candidiasis ciertos cambios salivales cualitativos, como mayor contenido en glucosa y un pH ácido.

Estudios acerca de estos componentes como son las enzimas adenosín y el nucleósido '5 que se relacionan con niveles altos de estos elementos en pacientes con cáncer oral y laríngeo. Estas

enzimas tienen un papel fundamental en el metabolismo y en lo referente al ADN. Defectos en estas enzimas tienen como resultado un acúmulo intracelular de estos substratos de adenosín y nucleósido '5 siendo muy tóxicos para el ciclo celular ²⁰⁵.

Parece que se afecta la función de los polimorfonucleares salivales después de la radioterapia y podrían desempeñar un papel en la patogenia de la candidiasis oral.

Además de la fuerte asociación como decíamos de la radioterapia y la falta de saliva también los fármacos citostáticos tienen un efecto similar puesto que alteran la formación de saliva de igual manera y pacientes con leucemia con tratamiento de quimioterapia presentan unos niveles bajísimos de saliva y como consecuencia de ello, unas lesiones exacerbadas de mucositis y candidiasis ¹³⁹.

La administración de antibióticos para el manejo de la infección asociada con este tipo de enfermedades puede agravar la candidiasis. Por ejemplo es bien conocido que el amplio espectro de antibióticos como la tetraciclina o la combinación de antibióticos suprimen la flora bacteriana oral haciendo que las especies de *Candida* se desarrollen a grandes niveles además de las distintas especies de *Candidas* otros microorganismos potencialmente patogénicos como *enterobacterias* pueden también aparecer después del tratamiento antimicrobiano²⁰⁶. Finalmente desde la perspectiva del huésped; la acción de los agentes de la radiación, en la rápida división de las células de la mucosa oral se define en atrofia celular, adelgazamiento e inflamación (mucositis del epitelio) lo cual puede agravar la susceptibilidad de la mucosa al trauma y a la infección.

Resumiendo, los mecanismos patogénicos asociados con la candidiasis oral que se debe a tumores malignos y sus medidas terapéuticas pueden ser bastante complejos y relacionados tanto con el huésped como con los hongos de la mucosa oral que están preparados para desarrollarse cuando haya condiciones adecuadas (Figura 1).

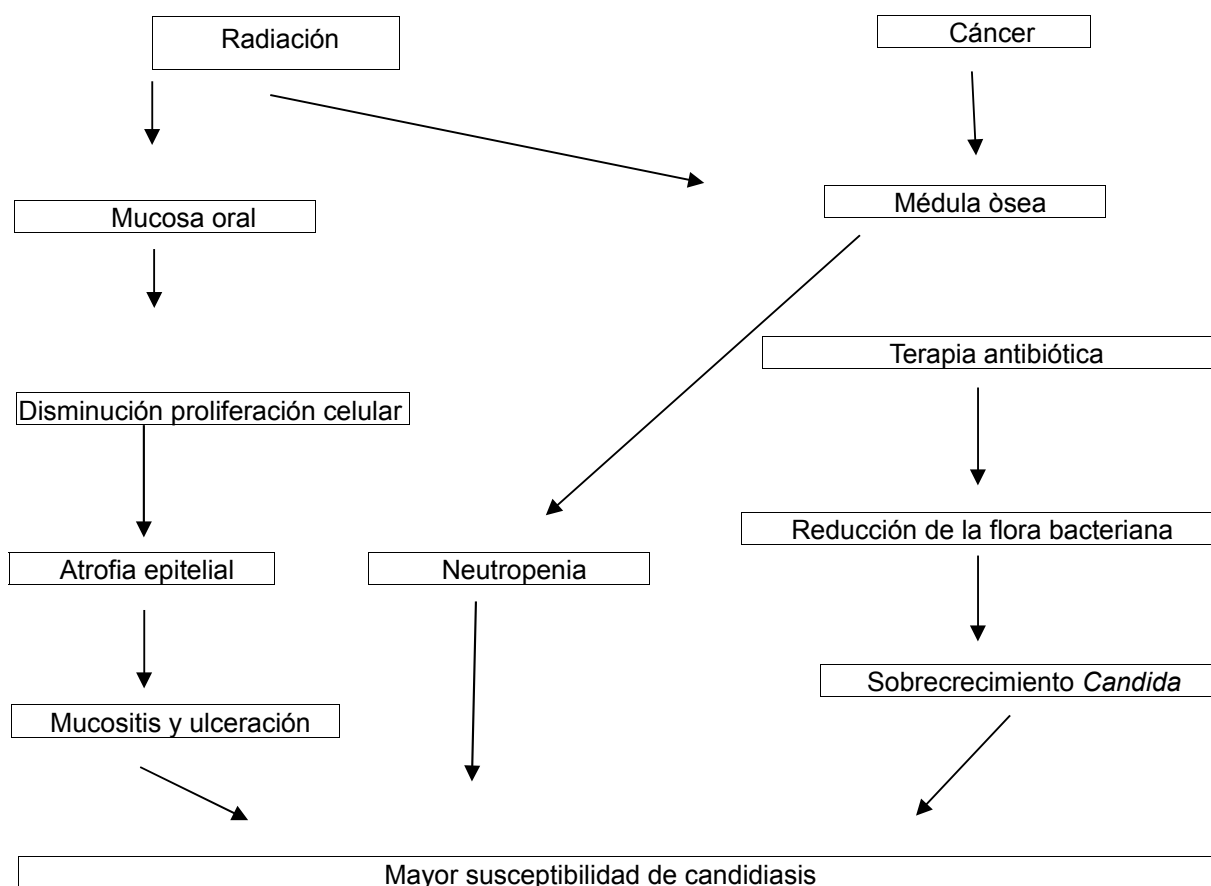


Fig.1 126

Los datos que tenemos actualmente relacionan citotóxicos, radioterapia y candidiasis oral en tumores orales.

Las especies de *Candida* son la causa más frecuente de infecciones micóticas bucales en pacientes mielosuprimidos con cáncer. La más conocida de ellas, la *Candida albicans* ha estado relacionada etiológicamente y más predominante en la candidiasis oral. Otros hongos además de *Candida albicans* han sido comúnmente encontrados colonizando la cavidad oral; pero cuando la candidiasis oral aparece, el principal patógeno sigue siendo la *Candida albicans*. La *Candida glabrata* aparece en los últimos años como un patógeno muy importante que desarrollan una neutropenia secundaria a la terapia de cáncer. Artículos han demostrado esta evidencia clínica y epidemiológica de la candidiasis orofaríngea causada por *Candida glabrata*, en pacientes de cáncer en cabeza y cuello. La candidiasis orofaríngea puede derivar en dolor oral, quemazón y puede exacerbar la mucositis oral en estos pacientes. La infección sucede en aproximadamente el 75% de los pacientes y la *Candida albicans* es el principal patógeno²⁰⁷. La colonización oral puede llegar a ser más alta del 90%. *Candida glabrata* se ha encontrado como un microorganismo colonizador común pero no se piensa que sea un patógeno significativo^{207, 208}. La infección sistémica con *Candida glabrata* está aumentada en pacientes que reciben radioterapia²⁰⁹. Esto

puede ser secundario al aumento de uso de fluoconazol para tratamiento y profilaxis. Normalmente *Candida glabrata* es menos susceptible al fluoconazol que la *Candida albicans*. Además la suspensión de *Candida albicans* con fluoconazol parece permitir que la *Candida glabrata* aparezca en la infección²¹⁰⁻²¹².

Un factor importante en el reconocimiento la *Candida glabrata* como patógeno es el desarrollo de técnicas mejores para la identificación del cultivo. En este sentido, el agar monogénico²¹³ ha resultado ser de mucha ayuda. Esta técnica ha mostrado un 95% de éxito comparado con el test convencional en la distribución entre *Candida albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* y *C. krusei*. Usando un medio monogénico las especies de *Candidas* se pueden determinar en 48 horas, mientras que en un test convencional lleva más de 96 horas.

1.2.6. DIAGNÓSTICO DE LA CANDIDIASIS

El diagnóstico clínico de la candidiasis oral es relativamente sencillo, pero debe ser confirmado por la observación microscópica de *Candida* en las muestras orales y por su aislamiento cultivo. La observación microscópica se puede hacer en fresco o mediante una tinción, como la de Gram que facilite la visión de las levaduras y micelios de *Candida*. A su vez pueden, emplearse tinciones histológicas como PAS o metenamina-plata mucho más complejas.

El cultivo se ha de realizar en placas de agar de Sabouraud con cloranfenicol o gentamicina (inhiben el crecimiento de las bacterias) que favorecen el crecimiento de los hongos²¹⁴. Hay otros medios de cultivo que permiten hacer una identificación presuntiva rápida (de 18 a 48 h.) del aislamiento según el color que presentan las colonias aisladas en el medio de cultivo y que pueden ser de gran utilidad en aquellos laboratorios microbiológicos con poca experiencia micológica. Entre estos medios de cultivo podemos resaltar el medio Chromagar Candida® (Francia), donde *Candida albicans* crece formando colonias lisas verdes, *C. tropicalis* forma colonias lisas azules y *C. krusei* colonias rosas y rugosas²¹³.

La correcta recogida de las muestras orales es muy importante y habitualmente se toman con una torunda o mediante raspado. Si se utiliza un medio de transporte, aumentan las posibilidades de obtener un aislamiento si en la muestra estaban presentes microorganismos potencialmente patógenos. Si no se dispone de una torunda con medio de transporte, aumentan las posibilidades de obtener un aislamiento, la torunda debe ser humedecida con suero fisiológico o agua estéril, para que la muestra no se seque. Entre otros métodos de recogida de muestras orales utilizados incluyen el lavado o enjuague oral, la toma mediante contacto con el medio de cultivo con la

mucosa (inprint) o la recogida de saliva.

Sin embargo, tenemos que tener siempre en cuenta que el aislamiento de *Candida albicans* (más aún si se trata de una especie de *Candida* diferente a *Candida albicans*²¹⁵) de muestras orales si no está acompañado de una clínica compatible con candidiasis oral, no se puede considerar como un dato diagnóstico de infección.

1.2.7. TRATAMIENTO CANDIDIASIS

El número de fármacos antifúngicos disponible es mucho menor que el de antibacterianos. La estructura eucariota común que presentan las células fúngicas y las humanas ha hecho difícil la obtención de dianas fúngicas bioquímicas o estructurales que puedan ser el blanco selectivo de la acción de los antifúngicos. Existen varias familias de agentes antifúngicos con diferentes mecanismos de acción. Así los antifúngicos poliénicos, como la anfotericina B o la nistatina, actúan uniéndose de forma irreversible a los esteroides (ergosterol, principalmente) de la membrana de la célula fúngica. Esta unión altera la permeabilidad de la membrana celular de *Candida*, lo que desemboca en la muerte de la célula. La 5-fluorocitosina se desamina a 5-fluorouracilo y actúa inhibiendo la síntesis proteica y del ADN. Los azoles (imidazoles, como miconazol y ketoconazol, o triazoles, como el fluoconazol o itraconazol) son la familia más numerosa y su mecanismo de acción se basa en la inhibición de síntesis de ergosterol, triglicéridos y fosfolípidos de la membrana del retículo endoplasmático y de la mitocondria por su estrecha unión al citocromo P 450 fúngico que regula muchas de las funciones enzimáticas implicadas en estas biosíntesis, e inhiben también la transición levadura-micelio en *Candida albicans*. Los azoles que actúan más específicamente sobre el citocromo P450 fúngico, como el fluoconazol y el itraconazol, serán menos tóxicos que los que muestran una menor discriminación entre el citocromo fúngico y el humano, como el miconazol y el ketoconazol²¹⁶.

El fluoconazol ha mostrado tener mayor eficacia clínica que los agentes tópicos en el tratamiento de la candidiasis orofaríngea y en el tiempo de recidiva posterior al tratamiento²¹⁷⁻²¹⁹.

La aparición de resistencias durante el periodo de tratamiento puede tener una gran importancia pero es un hecho poco frecuente, que afecta fundamentalmente a la 5-fluorocitosina y a algunos azoles, como el fluoconazol, y pueden ser primarias o adquiridas²²⁰.

En los últimos años se ha publicado un elevado número de casos de infección oral por *Candida albicans* resistentes al fluoconazol²²¹. El amplio uso de este antifúngico hace que se tenga un mejor conocimiento de aquellos casos en los que no se consigue el objetivo terapéutico deseado.

La mayoría de las resistencias se asocian a pacientes en estadios finales de la infección por VIH²²² (con menos de 50 CD4+ por μ l) que sufren candidiasis orofaríngeas de repetición y han sido tratadas previa e infructuosamente, con diferentes antifúngicos y pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello²²³.

En el caso concreto de *Candida albicans* la presencia de resistencias es más baja que en otras especies, como *C. krusei* o *C. glabrata*. *C. krusei* es intrínsecamente menos sensible al fluoconazol y las CMI_s son elevadas antes del tratamiento antifúngico²²⁴. La caracterización subespecífica de los aislamientos de *Candida albicans* de pacientes infectados por VIH muestra la presencia de biotipos o genotipos diferentes con sensibilidad variable a los azoles en algunos enfermos. La aparición de nuevos episodios de candidiasis orofaríngeas sería resultado de la selección de los biotipos o genotipos con menor sensibilidad al antifúngico²²⁵. En otros pacientes, los nuevos episodios se relacionarían con cambios en el fenotipo (probablemente por la presión antifúngica selectiva) en aislamientos con el mismo genotipo o genotipos diferentes^{226, 227}.

La diversidad de subtipos existentes en cada paciente puede estar más relacionada con una selección por el tratamiento con fluoconazol de los genotipos más resistentes (ya presentes en el nicho oral) que por una nueva infección con genotipos diferentes. La persistencia prolongada de un mismo biotipo en un paciente indicaría que la candidiasis orofaríngea se debe más probablemente a que *Candida albicans* se aprovecha de una situación de disfunción inmunológica y no a determinadas propiedades específicas de un biotipo más virulento. En los pacientes que están sometidos a tratamientos más drásticos como la quimioterapia en casos de linfomas, mielomas... que además conllevan un trasplante de médula, los casos de candidiasis son más exacerbados, incluso con tratamiento antifúngico la mitad de estos pacientes desarrollan esta infección^{137-139, 228}. En el estudio de Epstein y cols.¹³⁷ demostraron, que los pacientes que conllevan un trasplante medular en un 31% se diagnosticaron candidiasis oral y contribuye a la muerte en un tercio de dichos pacientes. Factores tales como, los niveles de neutropenia, el espectro del antibiótico, el uso de esteroides o los niveles de xerostomía, si predisponen a la colonización de la candidiasis²²⁹. Respecto a la mucositis en estos pacientes la desarrollan en un 75% debido a la toxicidad del tratamiento^{230, 231}. Las localizaciones más afectadas por la mucositis en los pacientes trasplantados de médula ósea son: el suelo de la boca, la zona ventral de la lengua, la mucosa labial, mucosa yugal. Encías y paladar duro son las menos afectadas.

La formas de aplicación son variadas desde la suspensión oral, pastillas, o en forma de gel²³²⁻²³⁵.

Se han propuesto varios mecanismos de resistencia, entre los que cabe destacar la permeabilidad reducida de la membrana celular al antifúngico (más probable para el fluoconazol que para un compuesto altamente lipófilo como el itraconazol), desvíos posibles en la ruta de síntesis del

ergosterol, la producción excesiva de enzimas dependientes del citocromo P450, la mutación de la diana enzimática (14 α -de-metilasa) con disminución de la afinidad de unión del antifúngico que entra en la célula fúngica.

El riesgo de aparición de resistencias a los antifúngicos en pacientes con tratamientos prolongados hace necesario el estudio *in vitro* de la sensibilidad antifúngica ²³⁶. El interés de la evaluación de la sensibilidad a los antifúngicos se basa principalmente en la necesidad del laboratorio clínico de proporcionar datos fiables que permitan seleccionar el fármaco más adecuado para el tratamiento. Para conseguir este objetivo es importante una adecuada valoración cuantitativa que prediga si un aislamiento clínico es resistente *in vitro* a un antifúngico (resistencia microbiológica) y, a su vez, una certera valoración cuantitativa (utilidad pronóstica) que sirva para predecir la respuesta clínica cuando se emplea dicho antifúngico en el tratamiento. Otras razones, no menos importantes para la existencia de estas pruebas, son la necesidad de explicar los aparentes fallos terapéuticos o los problemas asociados con las resistencias primarias y secundarias en determinadas especies fúngicas a antifúngicos concretos. Estas pruebas son útiles especialmente en pacientes con defectos inmunitarios o neutropenia, en infecciones recidivantes mucocutáneas y en las micosis diseminadas que no responden al tratamiento inicial.

Las pautas de tratamiento de candidiasis orofaríngea en el Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital general Universitario Gregorio Marañón son:

FORMAS LEVES-MODERADAS: canadiol (trioconazol 100 mg. /12 h. (enjuagues y tragar) durante 7-14 días.

FORMAS AGRESIVAS: canadiol 100 mg.-200 mg. /12 h. (enjuagues y tragar) durante 14-28 días.

El diflucan se usa con menos frecuencia (fluoconazol).

La terapia fotodinámica con azul de metileno para el tratamiento de candidiasis oral, investigada por Teicher y cols. ²³⁷, demostró una alternativa a la terapia tradicional con antifúngicos, los resultados indicaron los efectos positivos de este tratamiento en pacientes con VIH, reduciendo los niveles de candidiasis en la cavidad oral. Otros estudios también avalan este método de tratamiento ^{238, 239}.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2. JUSTIFICACIÓN DE PROYECTO Y OBJETIVOS

El conocimiento acerca de la prevalencia de lesiones fúngicas a consecuencia de la radioterapia es escaso, así como cuáles son las variables predictivas que condicionan su aparición y la influencia de la dosis de radioterapia y de los fármacos asociados y el campo de radiación.

Dentro de las observaciones descritas en diferentes artículos^{118, 123, 126, 127, 201, 207, 208, 209, 240, 241, 242} que estudian la relación entre la candidiasis y las sesiones de radioterapia se menciona la relación entre la disminución de la saliva asociada con las sesiones de radioterapia, pero no dan conclusiones acerca de las prótesis como factor coadyudante o el hábito de fumar y beber alcohol durante el tratamiento radioterápico. Nicolatou y cols.¹¹⁸ en su estudio analizaron el efecto protector de la amifostina respecto a los niveles de saliva y la prevalencia de candidiasis encontrando menos pacientes con lesiones candidiásicas en dicho grupo de estudio, pero no realizaron subgrupos dentro de la localización del campo, es decir, que ambos grupos tuvieran las mismas localizaciones de cáncer, la misma dosis, edad similar, etc, para que tuvieran condiciones parecidas y no aparecieran sesgos. Soysa y cols.¹²⁶, Redding²⁰¹ y Lalla y cols²⁴⁰ realizaron una revisión bibliográfica acerca de los casos de candidiasis postradiación y no especifican cuales son los factores de riesgo implicados. Navazesh y cols¹²⁷. establecieron en su estudio la relación entre la falta de saliva y los casos de candidiasis en pacientes radiados. Thaweboon y cols²⁰⁸. contabilizaron la prevalencia de candidiasis y las diferentes especies. Redding y cols.^{209, 241, 242} analizaron los distintos tipos de *Candidas*. Ramirez y cols²⁰⁷. realizaron un estudio analizando el tabaco y la presencia de prótesis removible como posibles factores de riesgo pero no encontraron diferencias significativas. Epstein y cols.¹²³ estudiaron lo mismo, la posible influencia del alcohol, tabaco y prótesis removible, como factores de riesgo en la candidiasis postradiación y encontraron diferencias significativas en todas las variables, pero no realizaron ninguna clasificación teniendo en cuenta el campo de radiación.

Otros posibles factores predictivos como la edad, el sexo o el campo de radiación no han sido estudiados. Por ello, en nuestro estudio, esos factores serán analizados. El campo que se va a radiar deberá estar predeterminado, con lo que de este modo se pueden prever las estructuras orales que se encontraran en el trayecto del haz de radiación y que pueden resultar afectadas. Se deben tener en especial consideración las glándulas salivales puesto que, si son dañadas, van a dar lugar a una importante hiposalivación postradiación y a diversas complicaciones secundarias antes descritas²⁴³⁻²⁴⁵.

El **propósito de este estudio** es la cuantificación de las lesiones de candidiasis producidas a consecuencia de la radiación y su respuesta a tratamiento antifúngico habitual, y evaluar la influencia adicional de hábitos como el alcohol, el tabaco y la presencia de prótesis bucales y por tanto los **OBJETIVOS** que nos planteamos son los siguientes:

- Conocer la **prevalencia** de lesiones por *Candida* en pacientes que están sometidos a radioterapia por un cáncer de cabeza y cuello.
- Establecer la posible influencia de determinados **factores de riesgo** (tabaco, alcohol, presencia de prótesis bucal) en la aparición de dichas lesiones.
- Establecer la influencia de determinadas **variables predictivas** en la aparición de candidiasis (dosis de radiación, zona de radiación, tiempo de radiación, edad, sexo, localización cáncer oral).

3. HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

En base a lo anterior mencionado, redactamos las hipótesis acerca de los posibles factores de riesgo que puedan influir en el tratamiento radioterápico tales como el uso de prótesis de tipo removible, el hábito de fumar y beber alcohol y las posibles variables predictivas como son los límites del campo de radiación, la dosis de radiación, la edad y el sexo.

- 1) Los pacientes que se sometan a radioterapia de cabeza y cuello tendrán una mayor prevalencia de candidiasis oral durante el tratamiento.
- 2) Los factores de riesgo como el hábito de fumar, beber alcohol y ser portador de prótesis removible durante la radioterapia, van a influir en el número de lesiones por *Candida*.
- 3) El factor predictivo del campo de radiación va a influir en la localización de las lesiones.
- 4) Las variables sexo y edad no van a influir como factores de riesgo en la aparición y localización de las lesiones.

4. PACIENTES Y MÉTODO

4. PACIENTES Y MÉTODO

Este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (código del estudio 150/07).

4.1. MUESTRA

Se han seleccionado inicialmente de forma consecutiva 57 pacientes (50 varones y 7 mujeres) con cáncer de cabeza y cuello que han asistido al Servicio de Oncología Radioterápica del Hospital Universitario Gregorio Marañón. Todos los pacientes expresaron su consentimiento por escrito, teniendo libertad para abandonar el estudio.

Criterios de inclusión: deben cumplirse todos los siguientes:

- Pacientes entre 18-80 años, que otorguen el consentimiento informado para participar en el estudio.
- Pacientes con tumor de cabeza y cuello (cavidad oral, faringe, laringe y parótida) que vayan a recibir radioterapia externa en dichas localizaciones en dosis superiores a 30 Gy, en fraccionamiento estándar o bioequivalente.

Criterios de exclusión:

- Historia confirmada de Síndrome de Sjögren, y/o consumo de medicamentos sialogogos.
- Pacientes que no vayan a tener seguimiento en el hospital o a los que no se pueda realizar la evaluación final del estudio.

La muestra final consistió en 53 pacientes (47 varones y 6 mujeres)

4.2. METODOLOGÍA SEGUIDA EN EL MANEJO DE LA MUESTRA

4.2.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, de acuerdo a la práctica clínica habitual, para analizar la prevalencia de candidiasis en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a irradiación (inspección clínica). Para ello, se realizará una valoración a pacientes con cáncer de cabeza y cuello, que actuarán como brazo control antes de las sesiones de radioterapia y cuando reciban dicho tratamiento serán el grupo de estudio.

4.2.2. PROTOCOLO DE EVALUACIÓN CLÍNICA

- Confección de una Historia Clínica, donde se registren los factores generales y locales predisponentes.
- En cada caso se realiza una exploración de la cavidad oral antes de la radiación, así como se analizará el estado de la boca después de cada semana de radiación, analizando la sintomatología bucal asociada a la hiposalivación, signos vitales, diagnóstico oncológico, dosis de radiación total recibida, y consumo actual de los medicamentos utilizados para el tratamiento durante el período de estudio.
- Las variables recogidas son:
 - Aparición de lesiones de candidiasis y tipo. Esta variable cuantitativa se establecerá en base a ILO (Índice de lesión oral) de cada paciente.
 - Tipo de candidiasis.
 - Índice de la OMS que evalúa los niveles de mucositis.
 - Índice de Karnofsky (estado general de cada paciente).
 - Flujo salival no estimulado (ml.) que consiste en la cantidad de saliva que segregan.
 - Localización tumoral.
 - Tipo histológico.
 - Volumen de irradiación.
 - Dosis total. Fraccionamiento.
 - .Campo de radiación.
 - Consumos de tabaco y/o alcohol.
 - Otros hábitos tóxicos.
 - Patología concomitante.
 - Tratamiento habitual.
 - Mediación citotóxica concomitante.
 - Inicio de tratamiento antifúngico: principio activo, posología, duración, indicación (prevención o tratamiento).

- Datos demográficos: edad, sexo.
- Presencia de prótesis bucales.
- Valoración previa por el Servicio de Estomatología.

4.2.2.1. PARÁMETROS Y ESCALA DE VALORACIÓN

- **Fumador**

- 0 NO
- 1 SI

- **Bebedor alcohol**

- 0 NO
- 1 SI

- **ILO** (Índice de lesión oral) de cada paciente: se calcula sumando los valores de eritema de la mucosa en lengua, en paladar, en mucosa oral y comisura. Es decir 4 tablas de ILO.

- 0 Ausente.
- 1 Leve.
- 2 Moderado.
- 3 Grave.

- **Índice de OMS** para la mucositis y el estado de la mucosa.

- 0 Normal, no mucositis.
- 1 Eritema.
- 2 Eritema, úlceras, imposibilidad de comer sólidos.
- 3 úlceras sólo se alimentan de líquidos.
- 4 No es posible la alimentación.

- **Portadores de prótesis**

- 0 NO llevan prótesis removible.
- 1 SI llevan prótesis removible.

- La evaluación para la cantidad de saliva semanalmente se realizará con la medida en ml. del **flujo salival total no estimulado**.

- La **dosis de radiación** administrada en cada visita semanal, así como si se han producido interrupciones en el tratamiento y la causa.
- **Volumen de radiación** porcentaje de volumen afectado a las glándulas.
 - Parótida 100% parótida
 - Orofaringe 100% parótida.
 - Hipofaringe 100% parótida.
 - Rinofaringe 100% parótida y algo submaxilar.
 - Laringe 50% parótida.
 - Cavidad oral 50% parótida.
- **Localización cáncer**
 - 1 Cáncer oral (lengua, trigono retromolar, suelo de boca, mandíbula, encía).
 - 2 Cáncer faringe (orofaringe, hipofaringe, rinofaringe).
 - 3 Cáncer de laringe (supraglotis, glotis, subglotis).
 - 4 Cáncer parótida (incluido Waldeyers).
- **Índice de Karnofsky**
 - 100. Normal.
 - 90. Actividad normal. Signos mínimos de evidencia de enfermedad.
 - 80. Actividad normal con esfuerzo. Algunos signos de enfermedad.
 - 70. Se cuida por si mismo. No puede llevar a cabo actividad normal o trabajar.
 - 60. Requiere asistencia ocasional. Capaz de cuidar de sus necesidades.
 - 50. Precisa considerable asistencia y frecuente asistencia médica.
 - 40. Incapacidad importante. Precisa cuidados especiales.
 - 30. Incapacidad severa. Se precisa hospitalización.
 - 20. Gravemente enfermo.
 - 10. Moribundo. Enfermedad en progresión.
 - 0. Fallecido.

- **Campo de radiación (límites)** ⁴¹:

- **1 Cavity oral**: Lím. anterior: por delante de la sínfisis mandibular. Lím. posterior: a nivel del tercio anterior de los cuerpos de vértebras cervicales. Lím. superior: 1 cm. por encima del depresor de lengua. Lím. inferior: a nivel del hueso hioides o por encima del aritenoides.

- **2 Faringe**:

- **2.1. (Orofaringe)** Lím. anterior: margen de 2 cm. anterior al tumor, tratando de excluir ganglios submentonianos. Lím. inferior: por debajo del hueso hioides. Lím. superior: el techo de la nasofaringe. Lím. posterior: detrás de las apófisis de las apófisis espinosas.

- **2.2. (Hipofaringe)** Lím. superior: el techo de la nasofaringe. Lím. inferior: tratar de llegar a la primera porción cervical esofágica. Lím. anterior: cubre la base de la lengua, en su parte inferior es abierto. Lím. posterior: por detrás de las apófisis espinosas.

- **2.3. (Rinofaringe)** Lím. anterior: incluye el tercio posterior de las fosas nasales, se protege la boca y el nivel ganglionar I. Lím. inferior: a nivel de la escotadura tiroidea, o por encima de los aritenoides, será modificado dependiendo de si hay afectación parafaríngea y de volumen adenopático cervical. Lím. superior: por debajo de la silla turca, incluyendo el clivus. Se continúa con 2 cm. por encima de las mastoides. En T4 se individualiza este margen cubriéndose el volumen tumoral visualizado en el TAC o 1 cm. por encima de la silla turca. Lím. posterior: no por detrás de las apófisis espinosas. N+ cubriendo la adenopatía y tratando de dejar un margen para el drenaje linfático posterior.

- **3 Laringe**:

- **3.1. (Supraglotis)** Lím. anterior: cubriendo la base de la lengua y abierto en cuello. Lím. posterior: por detrás de las apófisis espinosas. Lím. superior: 1 cm. por encima de la punta de las mastoides. Lím. inferior: tratar de cubrir lo máximo posible del cuello, e incluir el traqueostoma.

- **3.2. (Glottis)** Lím. anterior: abierto cubriendo la piel. Lím. posterior: a nivel de bordes de los cuerpos vertebrales o 1 cm. por detrás del cartílago tiroideos. Lím. superior: a nivel del borde superior del cartílago tiroideo. Lím. inferior: límite inferior del cartílago cricoides.

- **3.3. (Subglottis)** Lím. anterior: abierto cubriendo la piel. Lím. posterior: a nivel de bordes de los cuerpos vertebrales o 1cm. por detrás del cartílago tiroideos. Lím. superior: a nivel del borde superior del cartílago tiroideos. Lím. inferior: 2 cm. por debajo de la unión esterno-clavicular.

- **4 (Glándula parótida) (límites)** margen de 1,5 cm. y niveles ganglionares II-III y IV homolaterales, así como ganglios pre y postauriculares si es la parótida el órgano comprometido.

- Sexo

- 0 Hombre
- 1 Mujer

- Edad

- 0 Menores de 64 años.
- 1 Mayores de 64 años.

4.2.3. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN CLÍNICA

PRIMERA VISITA (Antes de la radiación en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello)

Pacientes control

- Historia Clínica y recogida de datos demográficos y tóxicos.
- Exámen bucal (anotación del tipo de cáncer).
- Fotografías.
- Flujo salival total no estimulado.
- Recogida de los datos aportados por el Servicio de Estomatología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, en lo que se refiere a recomendaciones sobre el abandono de agentes irritativos, extracción de piezas dentarias, etc...
- Consentimiento informado.

SEGUNDA VISITA**Pacientes estudio**

- Fotografías de las lesiones en caso de que hubiese.
- Las sesiones de Radioterapia se llevan a cabo diariamente dando unas dosis de 2 Gy/día. Se realizará una visita semanal anotando la correspondiente dosis por fracción.
- Exámen clínico.
- ILO (Índice de lesión oral).
- Índice de mucositis (OMS).
- Índice de Karnofsky.
- Dosis total o por fracción.
- Flujo salival total no estimulado.
- Tratamientos concomitantes.

TERCERA VISITA Y SUCEVAS

Pacientes estudio

A la semana tanto de los que han terminado la radioterapia como los que semanalmente acuden para la sesión.

- Fotografías de las lesiones.
- Exámen clínico.
- ILO.
- Flujo salival total no estimulado.
- Índice de Karnofsky.
- Índice de mucositis.
- Dosis total o por fracción.
- Tratamientos concomitantes.
- Control de las variables.

Se realizarán visitas semanales hasta terminar el tratamiento de la radioterapia en los pacientes de estudio.

El tratamiento antifúngico de los pacientes de estudio se realizará según el criterio habitual del oncólogo radioterapeuta, siguiendo las recomendaciones internacionales.

Se anotará la dosis total de radiación así como la duración de la candidiasis en los pacientes.

Se anotará toda la medicación que le sea administrada a los paciente tales como analgésicos, antiinflamatorios, alfabloqueantes...

Las lesiones se documentaron fotográficamente antes y después del tratamiento así como en las revisiones que se harán semanalmente.

Como mencionábamos en otros apartados del trabajo, el nivel de saliva es muy importante para los casos de candidiasis y para realizar mediciones de la saliva se utilizará el flujo salival total no estimulado que consiste en que semanalmente se recogen muestras de la saliva que escupen los pacientes en un tubo durante 5 min. sin que estén estimulados o hagan ejercicios para elaborar más saliva. Previamente, se enjuagarán la boca con agua para eliminar restos de comida. Se debe dejar reposar el tubo con la saliva por las burbujas, espuma... y se marcará con rotulador el nivel que se mide en ml.

Se les preguntará a los pacientes la sensación de boca seca (SI/NO).

Metodología diagnóstica: lesiones clínicamente compatibles con candidiasis (pseudomembranosa, eritematosa, queilitis angular, hiperplásica), que se eliminan mediante una gasa estéril (pseudomembranosa) se recogieron con una torunda de algodón estéril y se transportó en un envase estéril (EUROTUBO®). Las muestras de cultivo se analizaron en el Servicio de Microbiología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (cultivo de Sabouraud).

4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los análisis estadísticos se realizaron en el centro de Apoyo a la Investigación de la UCM mediante el programa SPSS para Windows (versión 1.7, SPSS Inc., Chicago IL, USA). La asociación entre variables cuantitativas y cualitativas fue analizada mediante ANOVAS de medidas repetidas (MR). En todos los análisis el nivel de significación fue menor o igual a 0,05. Cuando existan diferencias significativas en el comportamiento entre las variables cualitativas (sexo, fumador...) y las cuantitativas (ILO, IK....) habrá que realizar el test de medidas repetidas para cada variable (hombre, mujer, fumador, no fumador...) y ANOVA (si $N > 2$) o t-Student ($N = 2$) para cada tiempo (ILO0, ILO1.... IK0, IK1....).

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

De los 57 pacientes que se incluyeron en el estudio, 4 fallecieron, con lo cual el número de pacientes incluidos fue de 53, 47 hombres y 6 mujeres. Respecto a la edad, 28 pacientes tenían menos de 64 años, y 25 eran mayores de 64 años. Con respecto al hábito de fumar 29 pacientes eran no fumadores y 24 si tenían el hábito de fumar. Referente al uso de prótesis, 26 no utilizan ningún tipo de prótesis, 21 pacientes son portadores de prótesis removible de acrílico, 1 paciente portador de removible tipo esquelético y 5 pacientes con prótesis fijas de metal-porcelana. El hábito de beber alcohol durante el estudio resultó ser de 25 pacientes no bebedores de alcohol y 28 sí bebedores.

En cuanto a las localizaciones del cáncer; 6 pacientes padecían cáncer de lengua, 1 de trigono retromolar, 3 de suelo de boca, 8 de orofaringe, 7 de glándulas salivales, 17 de laringe, 2 de hipofaringe, 6 de rinofaringe, 2 en mandíbula y 1 del anillo de Waldeyer. Respecto al volumen de radiación, la afectación del 50% incluyó a 29 pacientes y el 100% a 24 pacientes. El campo de radiación de cavidad oral tuvo 12 pacientes, el de orofaringe 8 pacientes, el de hipofaringe 2 pacientes, el de rinofaringe 6 pacientes, el de supraglotis 10 pacientes, el de glotis 3 pacientes, el de subglotis 4 pacientes, y el de glándula parótida 8 pacientes (Tablas XXX y XXXI)

TABLA XXX FACTORES ASOCIADOS I

SEXO	FUMAR	PRÓTESIS REMOVIBLE	ALCOHOL	VOLUMEN RADIACIÓN	EDAD
Hombres 47	NO 29	NO 31	NO 25	50% 29	Menores de 64 años 28
Mujeres 6	SI 24	SI 22	SI 28	100% 24	Mayores de 64 años 25
Total 53	Total 53	Total 53	Total 53	Total 53	Total 53

TABLA XXXI FACTORES ASOCIADOS II

LOCALIZACIÓN CÁNCER- CAMPO DE RADIACIÓN				
CAVIDAD ORAL	FARINGE	LARINGE	GLÁNDULAS SALIVALES	
Lengua 6	Orofaringe 8	Supraglotis 10	Parótida 7	
Trigono retromolar 1	Rinofaringe 6	Glottis 3	Waldeyers 1	
Suelo de boca 3	Hipofaringe 2	Subglottis 4		
Mandíbula 2				
Total 12	Total 16	Total 17	Total 8	

5.2. PREVALENCIA DE CANDIDIASIS DURANTE RADIOTERAPIA

5.2.1. PREVALENCIA GENERAL DE CANDIDIASIS

De los 53 pacientes que incluimos en el estudio, 51 de ellos desarrollaron candidiasis oral y orofaríngea (95% de prevalencia). (Tabla XXXII)

5.2.2. PREVALENCIA TIPOS CLÍNICOS DE CANDIDIASIS

De los diferentes tipos clínicos de candidiasis observadas, la más frecuente ha sido la eritematosa, con 29 casos de los 51 pacientes con candidiasis (56%), habiéndose presentado formas mixtas con frecuencia. Así la asociación de candidiasis eritematosa y queilitis angular se dio en 9 casos (17%), las formas eritematosa y pseudomembranosa aparecieron juntas en 7 casos (14%) y la forma eritematosa-pseudomembranosa-queilitis angular se observó en 6 de los 51 casos de candidiasis (12%). (Tabla XXXII)

5.2.3. PREVALENCIA ESPECIES *CANDIDA*

C. albicans fue la especie más frecuente (67,9%) seguida de *C. glabrata* (41,5%). Las menos prevalentes fueron *C. tropicalis* (20%) y *C. dubliensis* (18,8%). (Tabla XXXII).

5.2.4. PREVALENCIAS DE LA RELACIÓN ENTRE PRESENCIA CANDIDIASIS Y FACTORES ASOCIADOS (Tabla XXXII)

La prevalencia de candidiasis en los pacientes que beben es superior a la prevalencia de candidiasis de los que no beben ni fuman ni son portadores de prótesis (96% y 56% respectivamente). El tipo de candidiasis más frecuente entre los bebedores es la eritematosa (15 casos).

La prevalencia de candidiasis de los pacientes fumadores es superior a los que no fuman ni son portadores de prótesis ni beben (95% y 44% respectivamente), siendo el tipo de candidiasis más frecuente entre los fumadores la candidiasis eritematosa (14 casos).

La prevalencia de candidiasis entre los portadores de prótesis removible es superior a los que no son portadores ni bebedores ni fumadores (100% y 42% respectivamente). El tipo de candidiasis más frecuente entre estos pacientes es la candidiasis eritematosa (17 casos).

TABLA XXXII PACIENTES DURANTE RADIOTERAPIA

Pacientes durante radioterapia	Factores	Tipo candidiasis	Especie <i>Candida</i>
Nº 1	Fumador Bebedor	Eritematosa	<i>C. albicans</i>
Nº 2	Fumador Bebedor	Eritematosa Queilitis angular	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>
Nº 4	Bebedor Prótesis removible	Eritematosa	<i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i>
Nº 5	Fumador Bebedor	Eritematosa	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>
Nº 6	Bebedor	Eritematosa	<i>C. dubliensis</i>
Nº 7	Fumador Bebedor	Eritematosa	<i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i>
Nº 8	Fumador Prótesis removible	Eritematosa	<i>C. albicans</i>
Nº 9	Fumador Bebedor Prótesis removible	Eritematosa	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>
Nº 10	Fumador Bebedor Prótesis removible	Eritematosa	<i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i>
Nº 11	Bebedor Fumador	Eritematosa	<i>C. albicans</i>
Nº 12	Fumador Bebedor	Eritematosa	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>
Nº 13	Fumador Bebedor Prótesis removible	Eritematosa	<i>C. glabrata</i>
Nº 14	Fumador Bebedor Prótesis removible	Eritematosa	<i>C. albicans</i>
Nº 15	Fumador Bebedor	Eritematosa Pseudomembranosa Queilitis angular	<i>C. glabrata</i>
Nº 16	Prótesis removible	Eritematosa	<i>C. albicans</i>
Nº 17		Eritematosa	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>
Nº 18	Fumador Bebedor	Eritematosa Pseudomembranosa Queilitis angular	<i>C. glabrata</i> <i>C. dubliensis</i>
Nº 19	Bebedor Prótesis removible	Eritematosa Queilitis angular	<i>C. tropicalis</i>
Nº 20	Fumador Bebedor Prótesis removible	Eritematosa	<i>C. albicans</i>
Nº 21	Prótesis removible	Eritematosa Queilitis angular	<i>C. glabrata</i>

N° 22		Eritematosa	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>
N° 23	Fumador Bebedor Prótesis removible	Eritematosa	<i>C. albicans</i>
N° 24		Eritematosa	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>
N° 25	Fumador Bebedor	Eritematosa Pseudomembranosa	<i>C. albicans</i> <i>C. tropicalis</i>
N° 26	Fumador Bebedor	Eritematosa Pseudomembranosa	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>
N° 27		Eritematosa Queilitis angular	<i>C. albicans</i> <i>C. dubliensis</i>
N° 28		Eritematosa	<i>C. albicans</i>
N° 29	Fumador Bebedor	Eritematosa Pseudomembranosa	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>
N° 30	Prótesis removible	Eritematosa Queilitis angular	<i>C. albicans</i>
N° 31	Fumador Bebedor	NO	
N° 33	Bebedor Prótesis removible	Eritematosa Queilitis angular	<i>C. tropicalis</i> <i>C. dubliensis</i>
N° 34	Prótesis removible	Eritematosa Queilitis angular	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>
N° 35	Prótesis removible	Eritematosa	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>
N° 36	Prótesis removible	Eritematosa	<i>C. tropicalis</i> <i>C. dubliensis</i>
N° 37	Prótesis removible	Eritematosa	<i>C. albicans</i>
N° 38		Eritematosa Pseudomembranosa	<i>C. albicans</i> <i>C. dubliensis</i>
N° 39	Fumador Prótesis removible	Eritematosa	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>
N° 40	Bebedor Prótesis removible	Eritematosa	<i>C. albicans</i> <i>C. dubliensis</i>
N° 41		Eritematosa Pseudomembranosa Queilitis angular	<i>C. glabrata</i>
N° 42		Eritematosa Pseudomembranosa Queilitis angular	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>
N° 44	Fumador Bebedor	Eritematosa Pseudomembranosa Queilitis angular	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>
N° 45	Bebedor	Eritematosa Queilitis angular	<i>C. albicans</i> <i>C. dubliensis</i>
N° 47	Fumador Bebedor	Eritematosa Pseudomembranosa	<i>C. tropicalis</i> <i>C. dubliensis</i>
N° 48	Fumador Bebedor	Eritematosa Pseudomembranosa	<i>C. albicans</i> <i>C. dubliensis</i>

N° 49		Eritematosa Queilitis angular	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>
N° 50	Prótesis removible	Eritematosa	<i>C. tropicalis</i> <i>C. dubliensis</i>
N° 51		Eritematosa Pseudomembranosa Queilitis angular	<i>C. tropicalis</i>
N° 52		NO	
N° 53		Eritematosa	<i>C. tropicalis</i>
N° 54		Eritematosa	<i>C. albicans</i>
N° 55		Eritematosa	<i>C. tropicalis</i>
N° 56	Fumador Bebedor Prótesis removible	Eritematosa	<i>C. glabrata</i>
N° 57	Prótesis removible	Eritematosa Pseudomembranosa	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>

La prevalencia de candidiasis al final de la radioterapia en los pacientes que bebían fue de 22 de los 42 casos de candidiasis (52%, inferior al 96% que presentaban durante la radioterapia) y la prevalencia de candidiasis al final de la radioterapia en los pacientes que no bebían ni fumaban ni eran portadores de prótesis fue de 12 casos de los 22 totales de candidiasis (28% inferior al 56% que presentaban los pacientes sin beber ni fumar ni portando prótesis removible). (Tabla XXXIII).

La prevalencia de candidiasis al final de la radioterapia en los pacientes que fumaban es de 18 casos de los 42 casos totales de candidiasis (42%, inferior al 95% que presentaban durante la radioterapia) y la prevalencia de candidiasis al final de la radioterapia en pacientes que no fuman ni beben ni son portadores de prótesis fue de 12 de los 42 casos totales de candidiasis (28% frente al 44% que presentaban durante la radioterapia). (Tabla XXXIII).

La prevalencia de candidiasis al final de la radioterapia en los pacientes que son portadores de prótesis removible fue de 16 pacientes de los 42 casos de candidiasis (38% frente al 100% que presentaban durante la radioterapia) y la prevalencia de candidiasis al final de la radioterapia en pacientes que no son portadores de prótesis removible ni fuman ni beben es de 12 casos de los 42 casos de candidiasis totales (28% frente al 42% durante la radioterapia). (Tabla XXXIII).

TABLA XXXIII PACIENTES FINAL RADIOTERAPIA

Pacientes final radioterapia	Factores	Tipo candidiasis	Localización inicial candidiasis	Antifúngico	Localización final candidiasis
Nº 1	Fumador Bebedor	Eritematosa	Paladar Mucosa	Canadiol	
Nº 2	Fumador Bebedor	Eritematosa Queilitis angular	Paladar Lengua Mucosa yugal Comisura	Canadiol	Paladar Lengua Mucosa
Nº 4	Bebedor Prótesis removible	Eritematosa	Lengua	Diflucan	Paladar Lengua
Nº 5	Fumador Bebedor	Eritematosa	Mucosa	Diflucan	
Nº 6	Bebedor	Eritematosa	Paladar Lengua Mucosa	Canadiol	Lengua
Nº 7	Fumador Bebedor	Eritematosa	Paladar Lengua Mucosa	Diflucan Canadiol	Paladar Lengua Mucosa
Nº 8	Fumador Prótesis removible	Eritematosa	Lengua	Canadiol	Mucosa
Nº 9	Fumador Bebedor Prótesis removible	Eritematosa	Paladar	Canadiol	Paladar
Nº 10	Fumador Bebedor Prótesis removible	Eritematosa	Paladar Lengua Mucosa	Canadiol	Paladar Lengua Mucosa
Nº 11	Bebedor Fumador	Eritematosa	Paladar Mucosa	Canadiol (no lo quiso tomar)	Paladar
Nº 12	Fumador Bebedor	Eritematosa	Paladar Lengua Mucosa	Canadiol	Mucosa
Nº 13	Fumador Bebedor Prótesis removible	Eritematosa	Paladar	No	Paladar
Nº 14	Fumador Bebedor Prótesis removible	Eritematosa	Paladar Lengua Mucosa	No	
Nº 15	Fumador Bebedor	Eritematosa Pseudomembranosa Queilitis angular	Paladar Lengua Mucosa Comisura	Canadiol	Paladar
Nº 16	Prótesis removible	Eritematosa	Paladar	Canadiol	
Nº 17		Eritematosa	Paladar Lengua Mucosa	Canadiol	Paladar Lengua Mucosa
Nº 18	Fumador Bebedor	Eritematosa Pseudomembranosa Queilitis angular	Paladar Lengua Mucosa Comisura	Canadiol	Paladar Lengua Mucosa
Nº 19	Bebedor Prótesis removible	Eritematosa Queilitis angular	Paladar Lengua Mucosa Comisura	Canadiol	Paladar Lengua Mucosa Comisura
Nº 20	Fumador Bebedor Prótesis removible	Eritematosa	Paladar Mucosa	Canadiol	

N° 21	Prótesis removible	Eritematosa Queilitis angular	Paladar Mucosa Comisura	Canadiol	Comisura
N° 22		Eritematosa	Paladar Lengua Mucosa	Canadiol	Paladar Lengua Mucosa
N° 23	Fumador Bebedor Prótesis removible	Eritematosa	Paladar Mucosa	Canadiol	
N° 24		Eritematosa	Paladar Lengua Mucosa	Canadiol	Lengua Mucosa
N° 25	Fumador Bebedor	Eritematosa Pseudomembranosa	Paladar Lengua Mucosa	Canadiol	Lengua Mucosa
N° 26	Fumador Bebedor	Eritematosa Pseudomembranosa	Paladar Lengua Mucosa	Canadiol	Paladar Lengua Mucosa
N° 27		Eritematosa Queilitis angular	Paladar Lengua Mucosa	Canadiol	Lengua Mucosa
N° 28		Eritematosa	Paladar Lengua	Canadiol	
N° 29	Fumador Bebedor	Eritematosa Pseudomembranosa	Paladar Lengua Mucosa	Canadiol	Lengua
N° 30	Prótesis removible	Eritematosa Queilitis angular	Lengua Mucosa Comisura	Nistatina	
N° 31	Fumador Bebedor	No		No	
N° 33	Bebedor Prótesis removible	Eritematosa Queilitis angular	Paladar Lengua Mucosa Comisura	Canadiol	Paladar Lengua Mucosa Comisura
N° 34	Prótesis removible	Eritematosa Queilitis angular	Lengua	Canadiol	Lengua
N° 35	Prótesis removible	Eritematosa	Paladar	No	Paladar
N° 36	Prótesis removible	Eritematosa	Paladar	Canadiol	Paladar
N° 37	Prótesis removible	Eritematosa	Lengua Paladar	Canadiol	
N° 38		Eritematosa Pseudomembranosa	Paladar Lengua Mucosa	Canadiol	Paladar Mucosa
N° 39	Fumador Prótesis removible	Eritematosa	Paladar Lengua Mucosa	Canadiol	Paladar Lengua Mucosa
N° 40	Bebedor Prótesis removible	Eritematosa	Paladar Lengua Mucosa	Canadiol Diflucan	Paladar Lengua

N° 41		Eritematosa Pseudomembranosa Queilitis angular	Paladar Lengua Mucosa Comisura	Canadiol	Paladar Lengua Mucosa Comisura
N° 42		Eritematosa Pseudomembranosa Queilitis angular	Paladar Lengua Mucosa Comisura	Diflucan	Paladar Comisura
N° 44	Fumador Bebedor	Eritematosa Pseudomembranosa Queilitis angular	Paladar Lengua Mucosa Comisura	Canadiol Diflucan	Paladar Lengua Mucosa Comisura
N° 45	Bebedor	Eritematosa Queilitis angular	Paladar Lengua Mucosa Comisura	Diflucan Mycostatin	Paladar Lengua Mucosa Comisura
N° 47	Fumador Bebedor	Eritematosa Pseudomembranosa	Paladar Lengua Mucosa	Canadiol	Paladar Lengua Mucosa
N° 48	Fumador Bebedor	Eritematosa Pseudomembranosa	Paladar Lengua Mucosa	No	Paladar Lengua Mucosa
N° 49		Eritematosa Queilitis angular	Lengua Mucosa Comisura	Mycostatin	Lengua Mucosa Comisura
N° 50	Prótesis removible	Eritematosa	Lengua Mucosa	Canadiol	Lengua Mucosa
N° 51		Eritematosa Pseudomembranosa Queilitis angular	Paladar Mucosa Comisura	Diflucan	Paladar Comisura
N° 52		No		No	
N° 53		Eritematosa	Paladar	Canadiol	Paladar
N° 54		Eritematosa	Paladar Lengua Mucosa	Canadiol	Lengua
N° 55		Eritematosa	Paladar Lengua Mucosa	Canadiol	Paladar Lengua Mucosa
N° 56	Fumador Bebedor Prótesis removible	Eritematosa	Paladar	Canadiol	Paladar
N° 57	Prótesis removible	Eritematosa Pseudomembranosa	Paladar Lengua Mucosa	Canadiol	Paladar

En la radioterapia de la **cavidad oral**, durante las primeras fases del tratamiento, el lugar donde se localizan más lesiones candidiásicas fue en la **lengua** y en la **mucosa yugal**. De los 12 pacientes, los 12 tuvieron lesiones tanto en lengua como en mucosa yugal, con una prevalencia de **100%** ambas localizaciones. En el paladar también se localizan lesiones (de los 12 pacientes, 11 desarrollaron lesiones en esta localización con un 91% de prevalencia), y la comisura bucal se encuentra menos afectada (5 de los 12 pacientes, 41% de prevalencia). (Tabla XXXIV).

En la radioterapia **faríngea**, el lugar donde se localizan más lesiones al comenzar la radioterapia fue en el **paladar** (de los 16 pacientes, los 16 tuvieron lesiones en el paladar con una prevalencia de **100%**). En la mucosa yugal, aparecen lesiones con una prevalencia del 81% (13 pacientes) y la lengua se encuentra menos afectada (de los 16 pacientes, 10 tuvieron lesiones en esta localización con una prevalencia de 62%), siendo la comisura bucal la localización menos afectada (25%). (Tabla XXXIV).

En la radioterapia **laríngea**, al principio del tratamiento, el lugar donde se localizan más lesiones fue en la **lengua** (de los 17 pacientes 12 desarrollaron lesiones en la lengua con una prevalencia de **70%**). En la mucosa yugal y en el paladar también se localizaron lesiones (10 de los 17 pacientes con una prevalencia de 58% en ambas localizaciones). La localización menos afectada es la comisura labial (de los 17 pacientes 3 desarrollaron queilitis angular con una prevalencia de 17%). (Tabla XXXIV).

En la radioterapia **parotídea**, durante las primeras fases del tratamiento, el **paladar** es donde se localizan más lesiones (7 de 8, con una prevalencia de **87%**). En la mucosa yugal también se localizaron lesiones (4 de los 8 pacientes con una prevalencia de 50%), las lesiones linguales aparecieron en un 37% (3 de los 8 pacientes) y, como en las situaciones anteriores, la localización menos afectada fue la comisura con un 12% (1 de los 8). (Tabla XXXIV).

TABLA XXXIV LOCALIZACIÓN CÁNCER Y LOCALIZACIÓN LESIÓN CANDIDIÁSICA INICIAL				
	PALADAR	LENGUA	MUCOSA	COMISURA
CAVIDAD ORAL (12 pacientes)	11 pacientes (91%)	12 pacientes (100%)	12 pacientes (100%)	5 pacientes (41%)
FARINGE (16 pacientes)	16 pacientes (100%)	10 pacientes (62%)	13 pacientes (81%)	4 pacientes (25%)
LARINGE (17 pacientes)	10 pacientes (58%)	12 pacientes (70%)	10 pacientes (58%)	3 pacientes (17%)
GLÁNDULA PARÓTIDA (8 pacientes)	7 pacientes (87%)	3 pacientes (37%)	4 pacientes (50%)	1 paciente (12%)

Al finalizar la radioterapia, en la radioterapia de la cavidad oral, tanto las lesiones de la lengua, mucosa, paladar y de la comisura disminuyeron (9 de los 12 en lengua 75%, 9 de los 12 en mucosa 75%, 9 de los 12 en paladar 75% y 4 de los 12 en comisura 33%). (Tabla XXXV).

En la radioterapia faríngea, de los 16 pacientes con lesiones en el paladar, 11 las mantuvieron hasta el final (68%) y las lesiones de mucosa yugal también disminuyeron (de 16 casos que había al principio sólo quedaron 6 casos, al igual que las lesiones linguales (56%), así como las comisurales (de los 4 casos iniciales se redujeron a 2 con un 12% de prevalencia respecto al principio). (Tabla XXXV).

Al final del tratamiento de radioterapia, en el campo laríngeo, las lesiones disminuyeron. En las lesiones linguales la prevalencia disminuye hasta un 35 % (6 de 17), de los pacientes con lesiones en el paladar (5 de 17) hasta un 29% de prevalencia, de los pacientes con lesiones en la mucosa (4 de 17) hasta un 23% de prevalencia, y de los pacientes con lesiones comisurales (1 de 17) hasta un 5% de prevalencia. (Tabla XXXV).

Al finalizar la radioterapia en el campo de la glándula parótida las lesiones del paladar disminuyeron hasta un 50% (4 de 8) hasta un 37% (3 de 8) las lesiones en mucosa yugal, hasta un 25% (2 de 8) las lesiones linguales y la queilitis comisural se mantuvo en 12%. (Tabla XXXV).

TABLA XXXV LOCALIZACIÓN CÁNCER Y LOCALIZACIÓN LESIÓN CANDIDIÁSICA FINAL				
	PALADAR	LENGUA	MUCOSA	COMISURA
CAVIDAD ORAL (12 pacientes)	9 pacientes (75%)	9 pacientes (75%)	9 pacientes (75%)	4 pacientes (33%)
FARINGE (16 pacientes)	11 pacientes (68%)	9 pacientes (56%)	6 pacientes (37%)	2 pacientes (12%)
LARINGE (17 pacientes)	5 pacientes (29%)	6 pacientes (35%)	4 pacientes (23%)	1 paciente (5%)
GLÁNDULA PARÓTIDA (8 pacientes)	4 pacientes (50%)	2 pacientes (25%)	3 pacientes (37%)	1 paciente (12%)

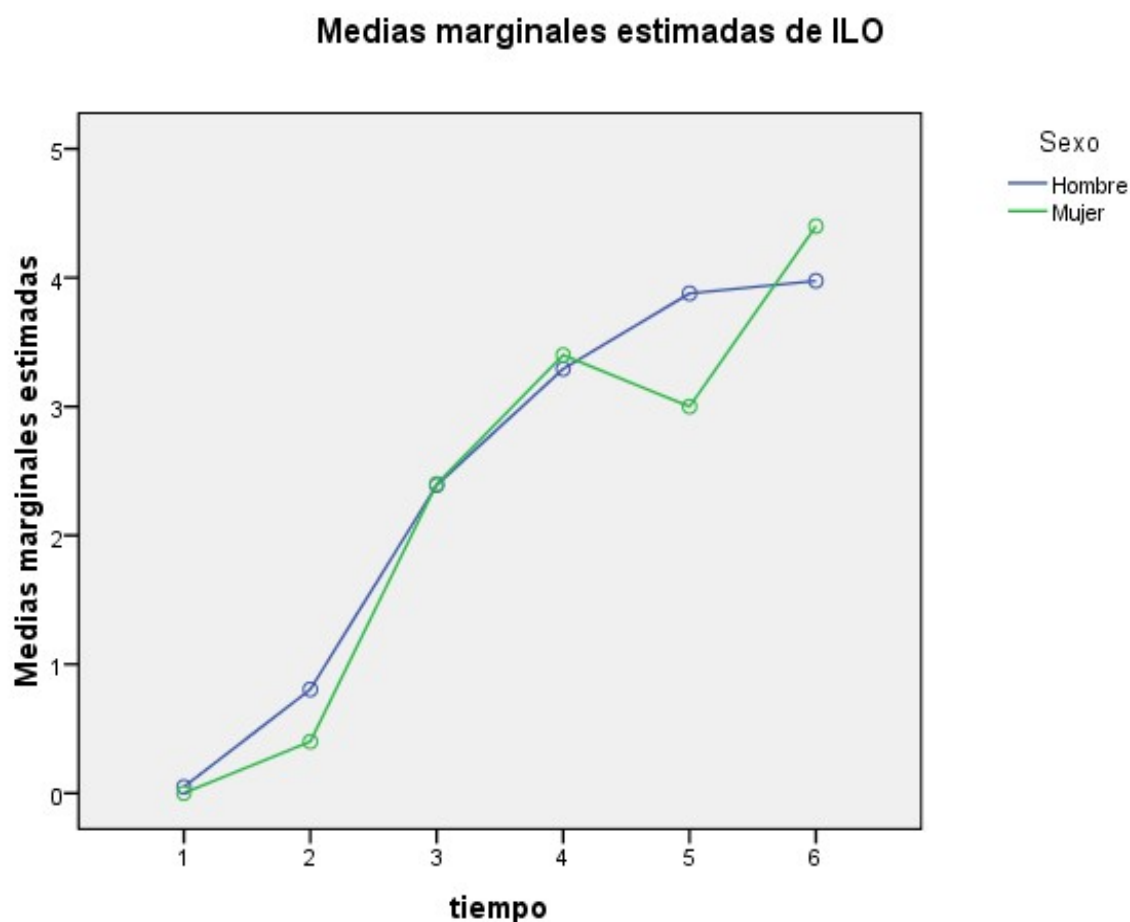
5.3. RELACIÓN ENTRE PRESENCIA DE CANDIDIASIS Y FACTORES ASOCIADOS

ILO-SEXO: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en lengua, en paladar, en mucosa oral y comisura con la variable cualitativa sexo (hombre-0, mujer-1) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de hombres y mujeres del ILO a lo largo del estudio ($p=0,828$).
- Sí existe una evolución significativa del ILO a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre hombres y mujeres ($p=0,863$).

Gráficos de perfil

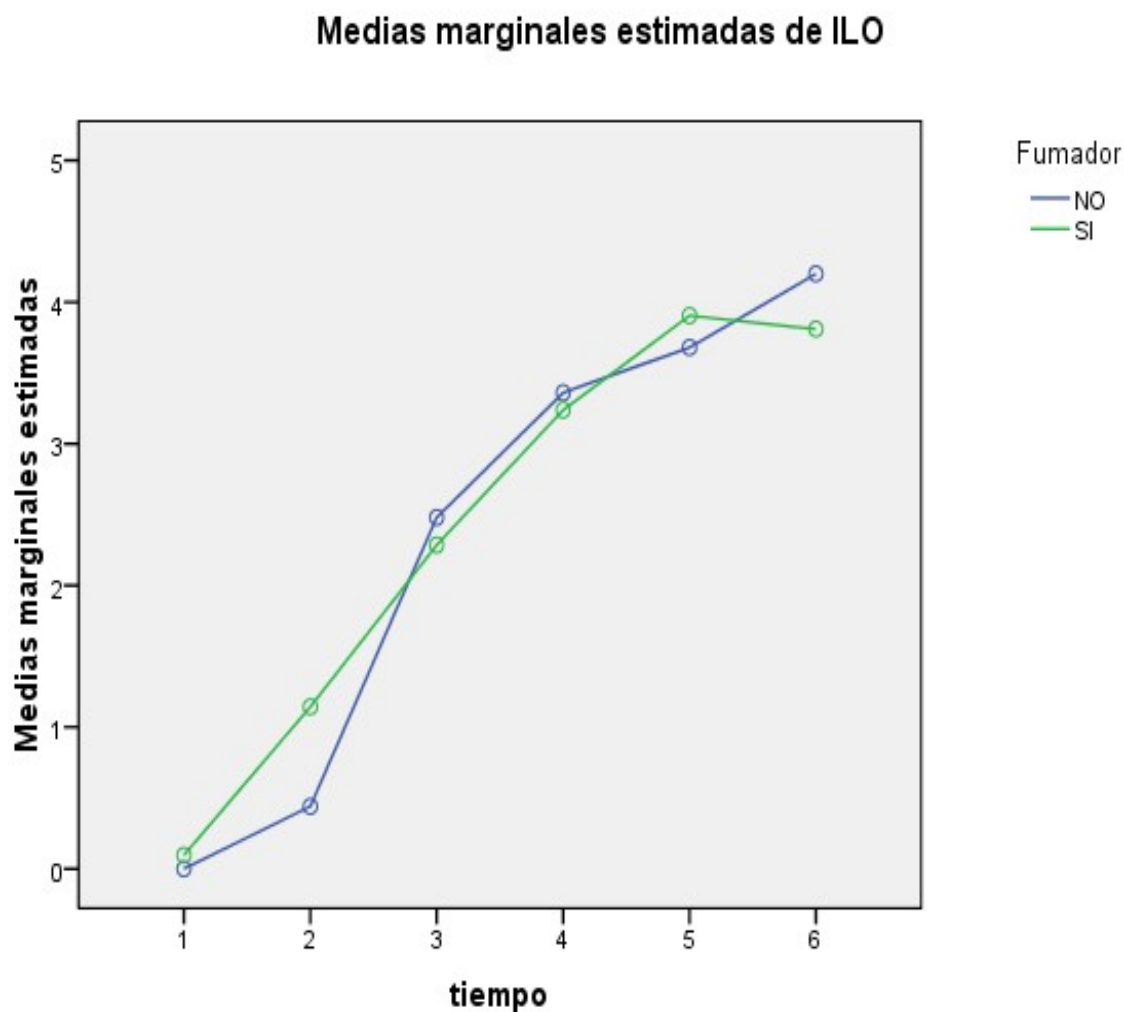


ILO-FUMADOR: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en lengua, en paladar, en mucosa oral y comisura con la variable cualitativa fumador (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de fumadores y no fumadores del ILO a lo largo del estudio ($p=0,645$).
- Sí existe una evolución significativa del ILO a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre fumadores y no fumadores ($p=0,912$).

Gráficos de perfil

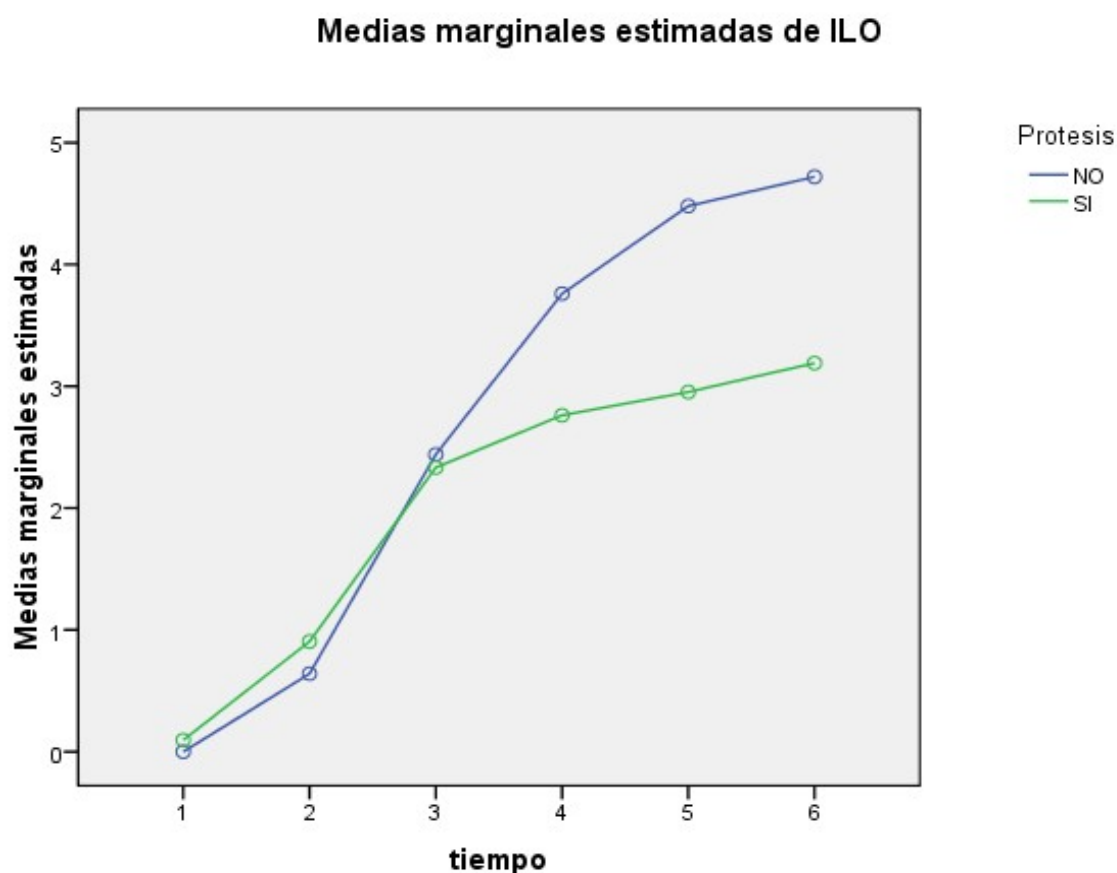


ILO-PRÓTESIS: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en lengua, en paladar, en mucosa oral y comisura con la variable cualitativa portador de prótesis (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- Existen diferencias significativas en el comportamiento de los portadores de prótesis y los no portadores del ILO a lo largo del estudio ($p=0,045$).
- Existe una evolución significativa del ILO a lo largo del tiempo tanto para los portadores de prótesis como para los no portadores ($p<0,001$).
- Existen diferencias significativas ($p<0,001$) entre los que no llevan prótesis y los que la llevan en ILO4 siendo más severas las lesiones de los que no la llevan (4,54) a los que la llevan (2,96). No existen diferencias significativas en ningún otro tiempo.

Gráficos de perfil

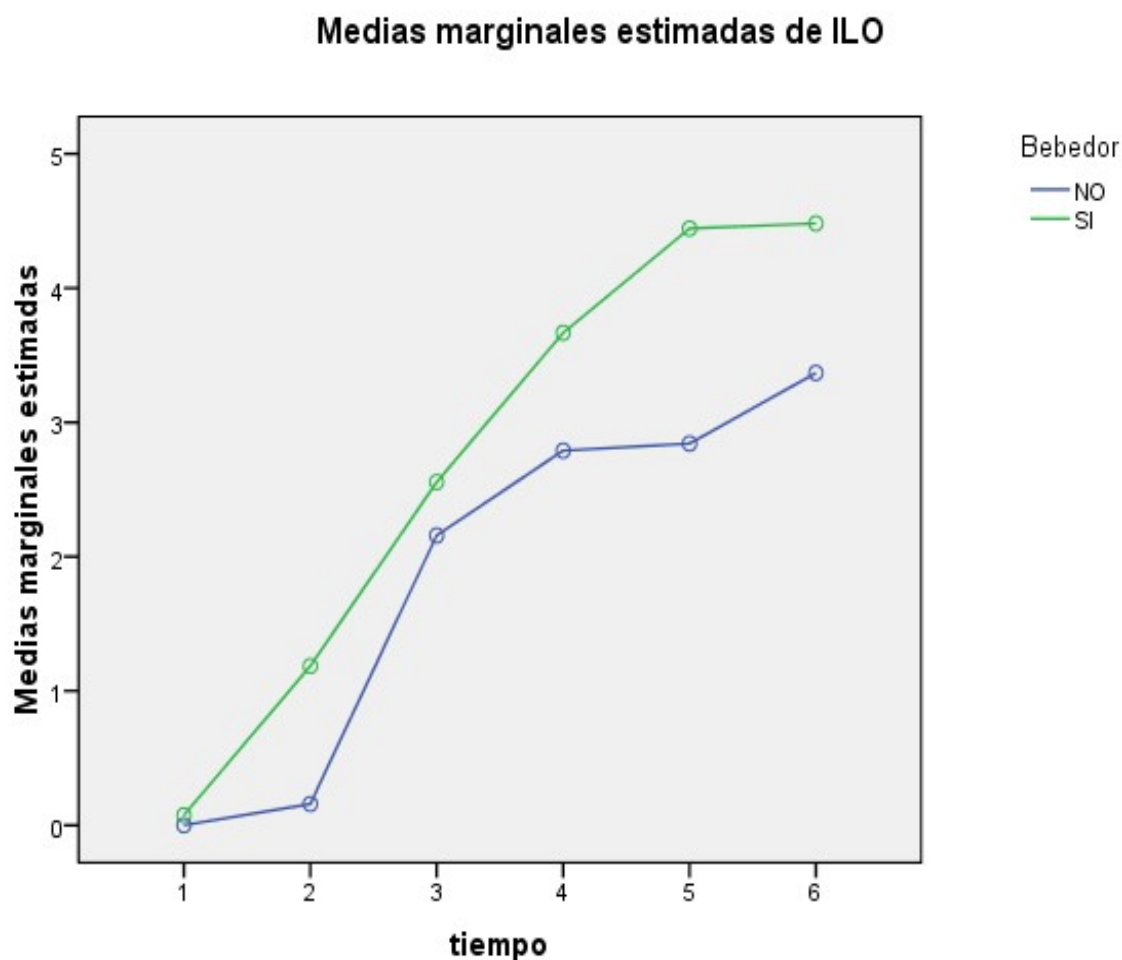


ILO-BEBEDOR: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en lengua, en paladar, en mucosa oral y comisura con la variable cualitativa bebedor (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de los bebedores y no bebedores del ILO a lo largo del estudio ($p=0,39$).
- Sí existe una evolución significativa del ILO a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre bebedores y no bebedores ($p=0,073$).

Gráficos de perfil

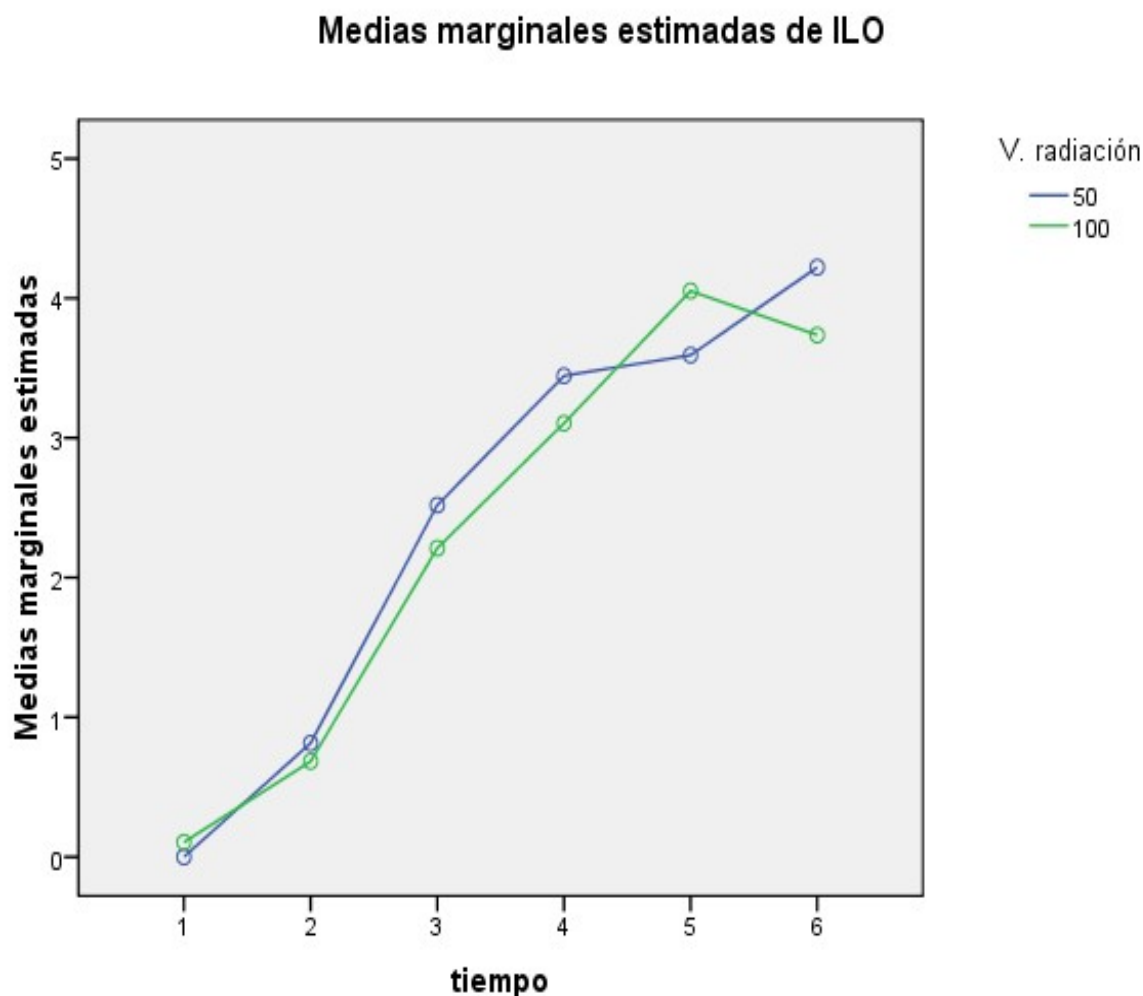


ILO-VOLUMEN RADIACIÓN: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en lengua, en paladar, en mucosa oral y comisura con la variable cualitativa volumen de radiación (50% y 100%) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de volumen de radiación del ILO a lo largo del estudio ($p=0,724$).
- Sí existe una evolución significativa del ILO a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre los distintos volúmenes de radiación ($p=0,809$).

Gráficos de perfil

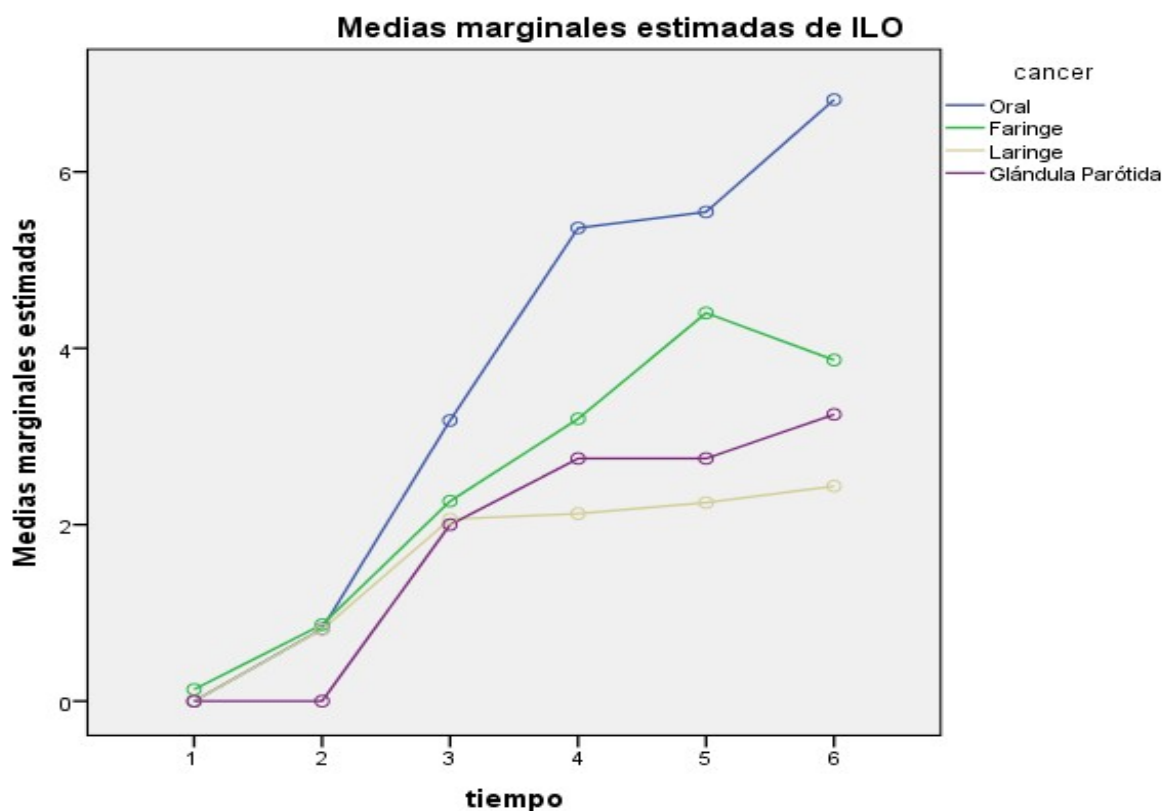


ILO-LOCALIZACIÓN CÁNCER- CAMPO DE RADIACIÓN : compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en lengua, en paladar, en mucosa oral y comisura con la variable cualitativa tipo de cáncer (1-oral, 2-faringe, 3-laringe, 4-parótida) a lo largo del estudio.

Resultados:

- Existen diferencias significativas en el comportamiento cáncer oral, faríngeo, laríngeo y parotídeo a lo largo del estudio ($p<0,001$).
- Existe una evolución significativa del ILO a lo largo del tiempo tanto en el cáncer de cavidad oral, como en el faríngeo como en el laríngeo ($p<0,001$), menos en el parotídeo ($p=0,156$).
- Existen diferencias significativas en ILO3 ($p=0,011$) entre cáncer oral (5,33) y cáncer faríngeo (3,17) y entre cáncer oral (5,33) y laríngeo (2,12), en ILO4 ($p=0,003$) entre cáncer oral (5,55) y cáncer faríngeo (4,56) y entre cancer laríngeo (2,18) y cáncer faríngeo (4,56), y en ILO5 ($p<0,001$) entre cáncer oral (6,82) y faríngeo (3,87) y entre cáncer oral (6,82) y laríngeo (2,44). No existen diferencias significativas en otro tiempo.

Gráficos de perfil

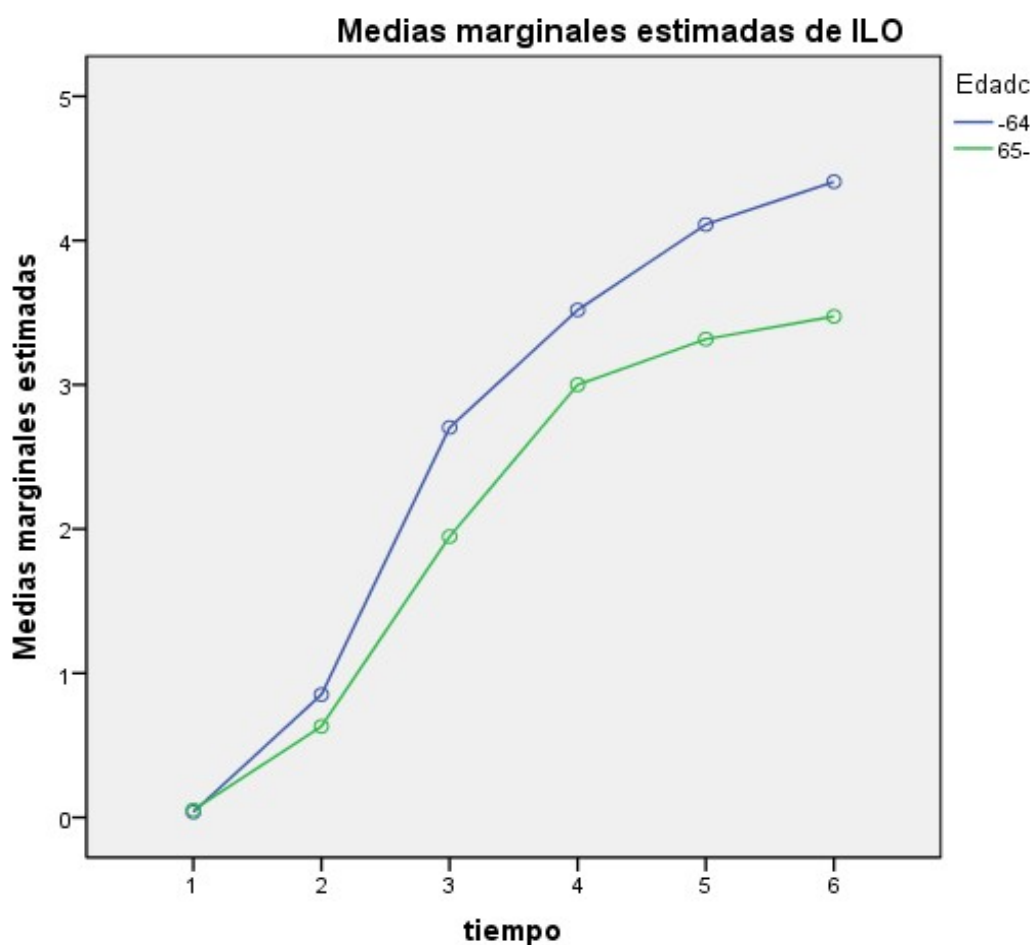


ILO-EDAD: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en lengua, en paladar, en mucosa oral y comisura con la variable cuantitativa edad (0-menor de 64 años, 1-mayor de 64 años) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de la edad del ILO a lo largo del estudio ($p=0,688$).
- Sí existe una evolución significativa del ILO a lo largo del tiempo tanto de los mayores de 64 años como los menores de 64 años ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre los grupos de edad ($p=0,264$).

Gráficos de perfil

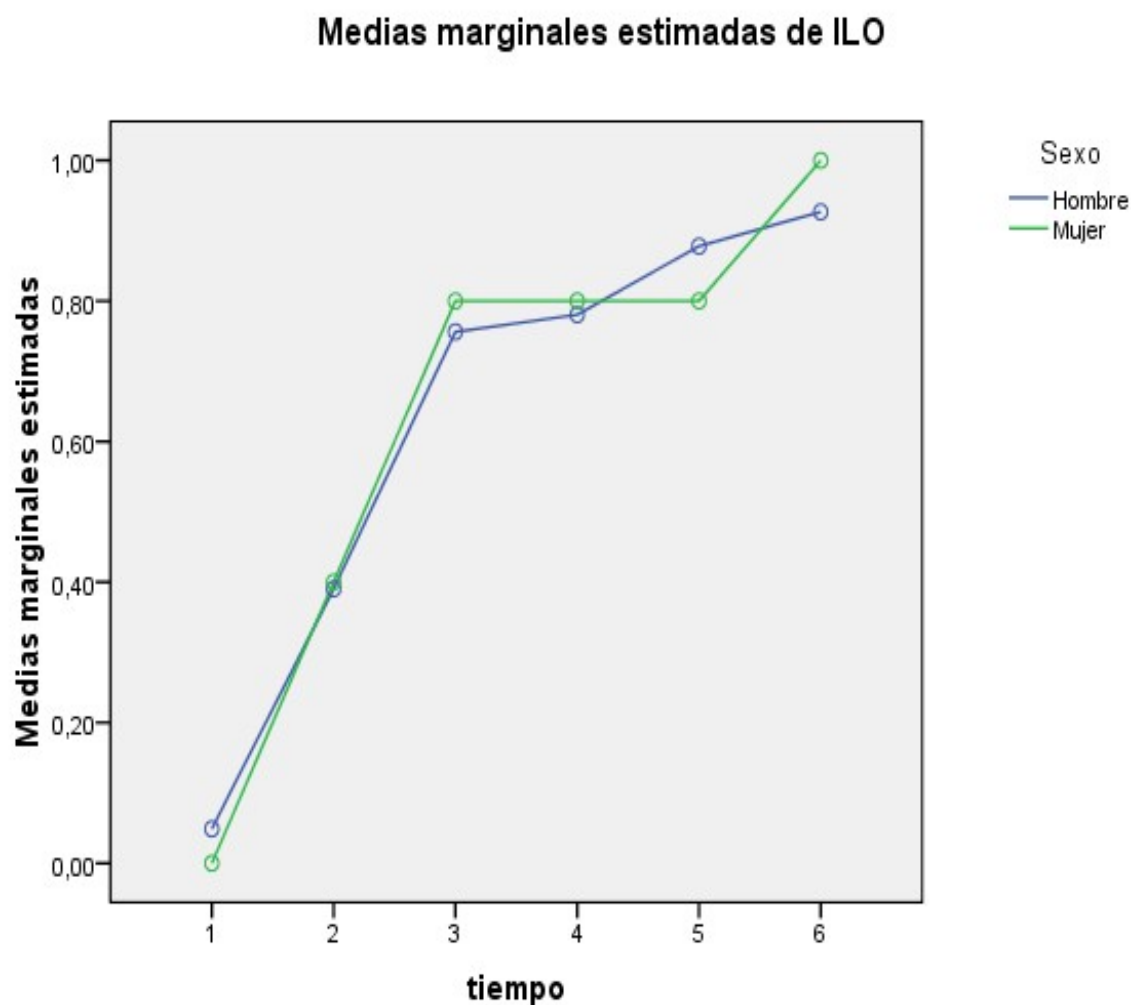


ILOb-SEXO: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en lengua, en paladar, en mucosa oral y comisura con la variable cualitativa sexo (0-hombre, 1-mujer) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de hombres y mujeres del ILOb a lo largo del estudio ($p=0,957$).
- Sí existe una evolución significativa del ILOb a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre hombres y mujeres ($p=0,976$).

Gráficos de perfil

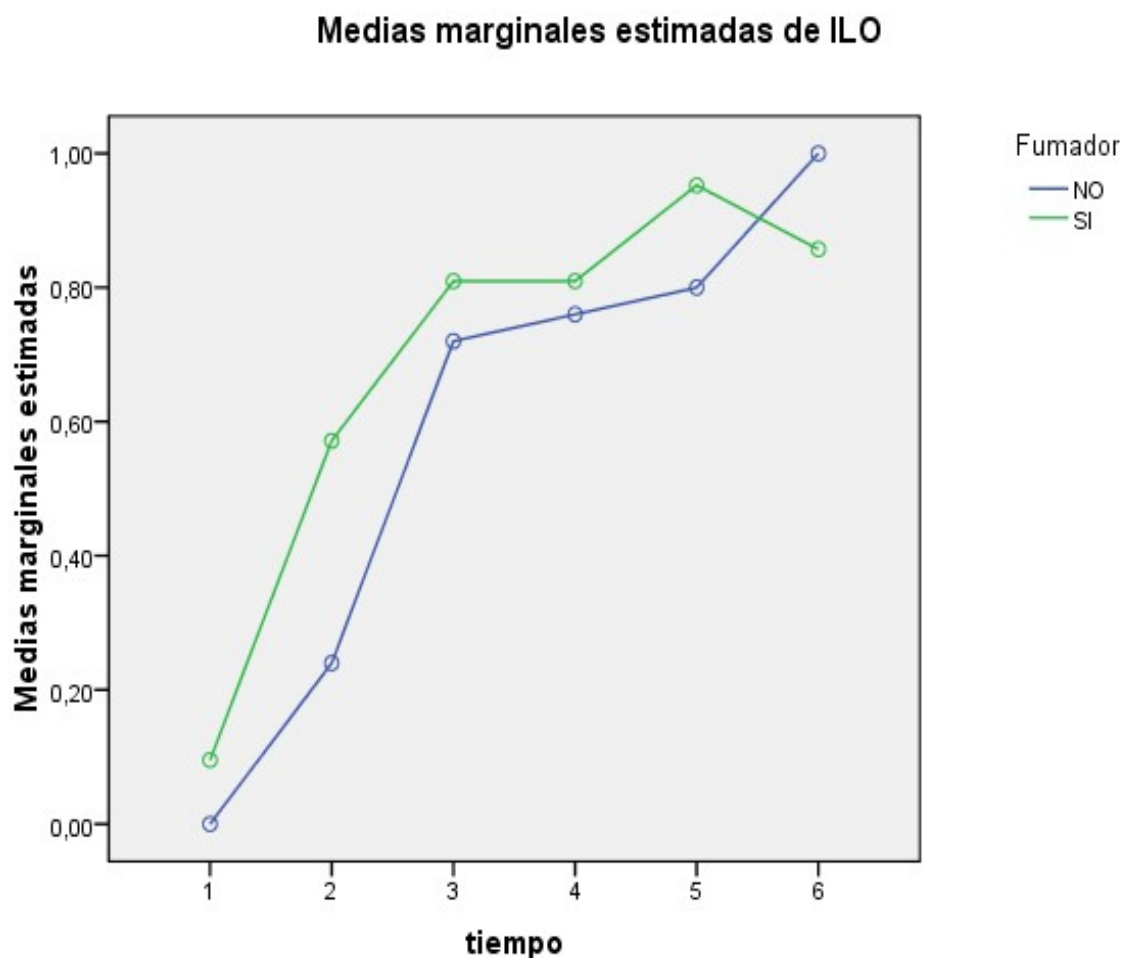


ILOb-FUMADOR: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en lengua, en paladar, en mucosa oral y comisura con la variable cualitativa fumador (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- Existen diferencias significativas en el comportamiento de los fumadores y no fumadores del ILOb a lo largo del estudio ($p=0,039$).
- Existe una evolución significativa en la evolución del ILOb a lo largo del tiempo tanto de los fumadores como los no fumadores ($p<0,001$)
- Existen diferencias significativas en ILOb1 ($p=0,024$) para los fumadores (0,5833) y no fumadores (0,2759). No existen diferencias significativas en ningún otro tiempo.

Gráficos de perfil

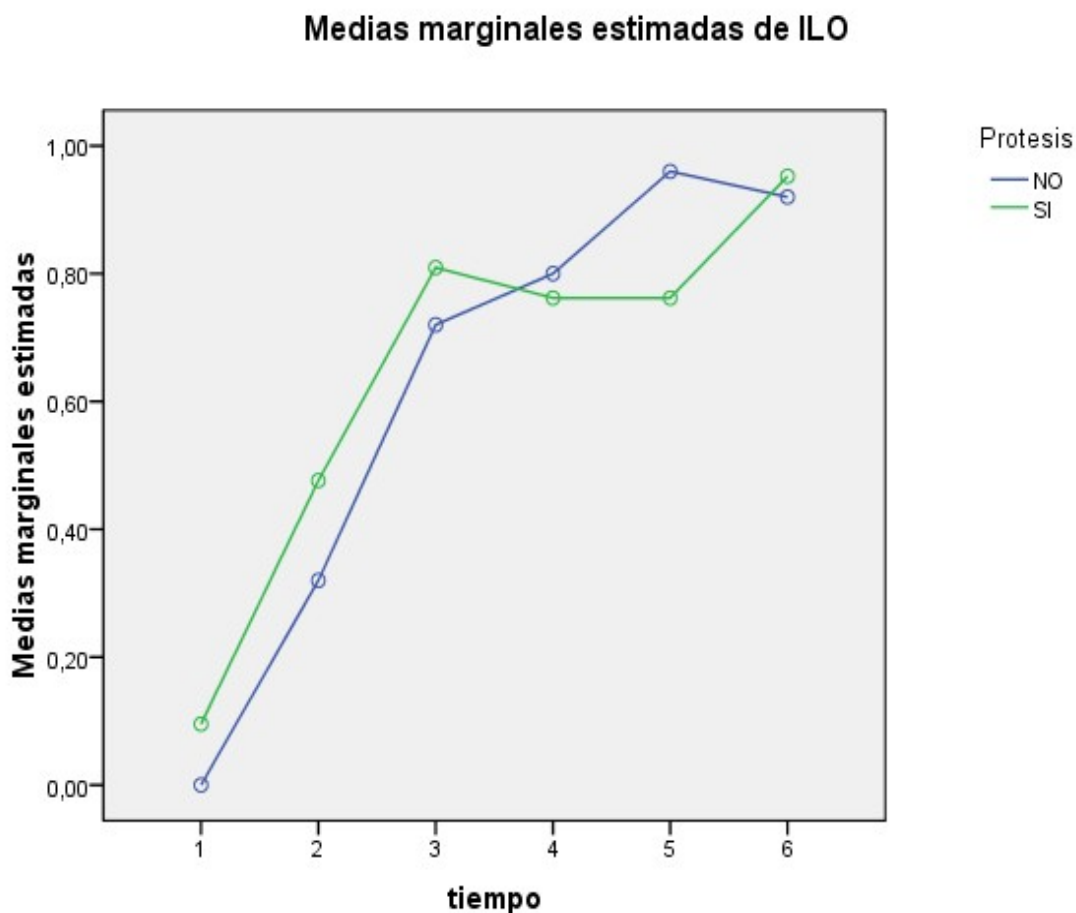


ILOb-PRÓTESIS: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en lengua, en paladar, en mucosa oral y comisura con la variable cualitativa portador de prótesis (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de portadores de prótesis y no portadores del ILOb a lo largo del estudio ($p=0,144$).
- Sí existe una evolución significativa del ILOb a lo largo del estudio ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre portadores de prótesis y no portadores ($p=0,735$).

Gráficos de perfil

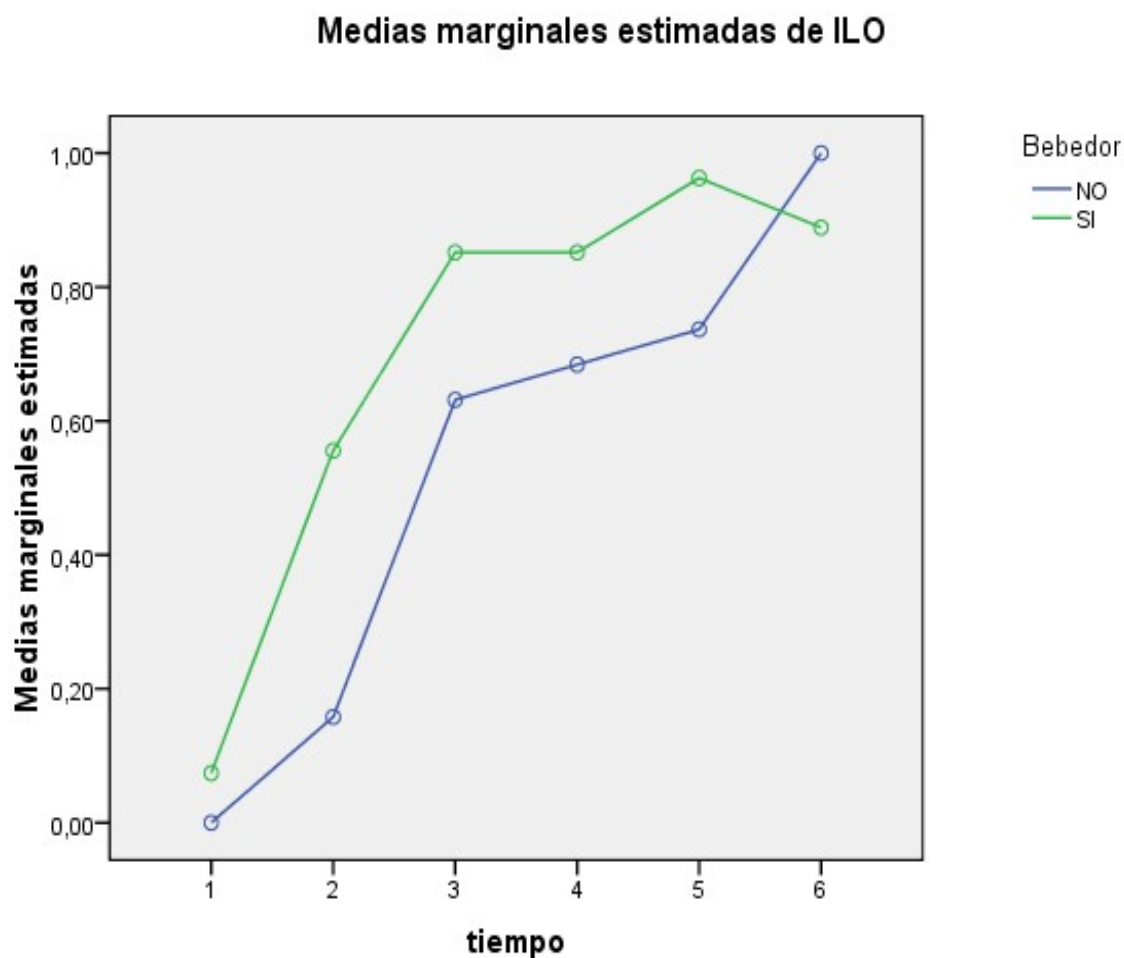


ILOb-BEBEDOR: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en lengua, en paladar, en mucosa oral y comisura con la variable cualitativa bebedor (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- Existen diferencias significativas en el comportamiento de bebedores y no bebedores del ILOb a lo largo del estudio ($p=0,017$).
- Existe una evolución significativa de ILOb tanto en bebedores como en no bebedores a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- Existen diferencias significativas en ILOb1 ($p=0,014$) entre bebedores (0,5714) y no bebedores (0,24). No existen diferencias significativas en ningún otro momento.

Gráficos de perfil

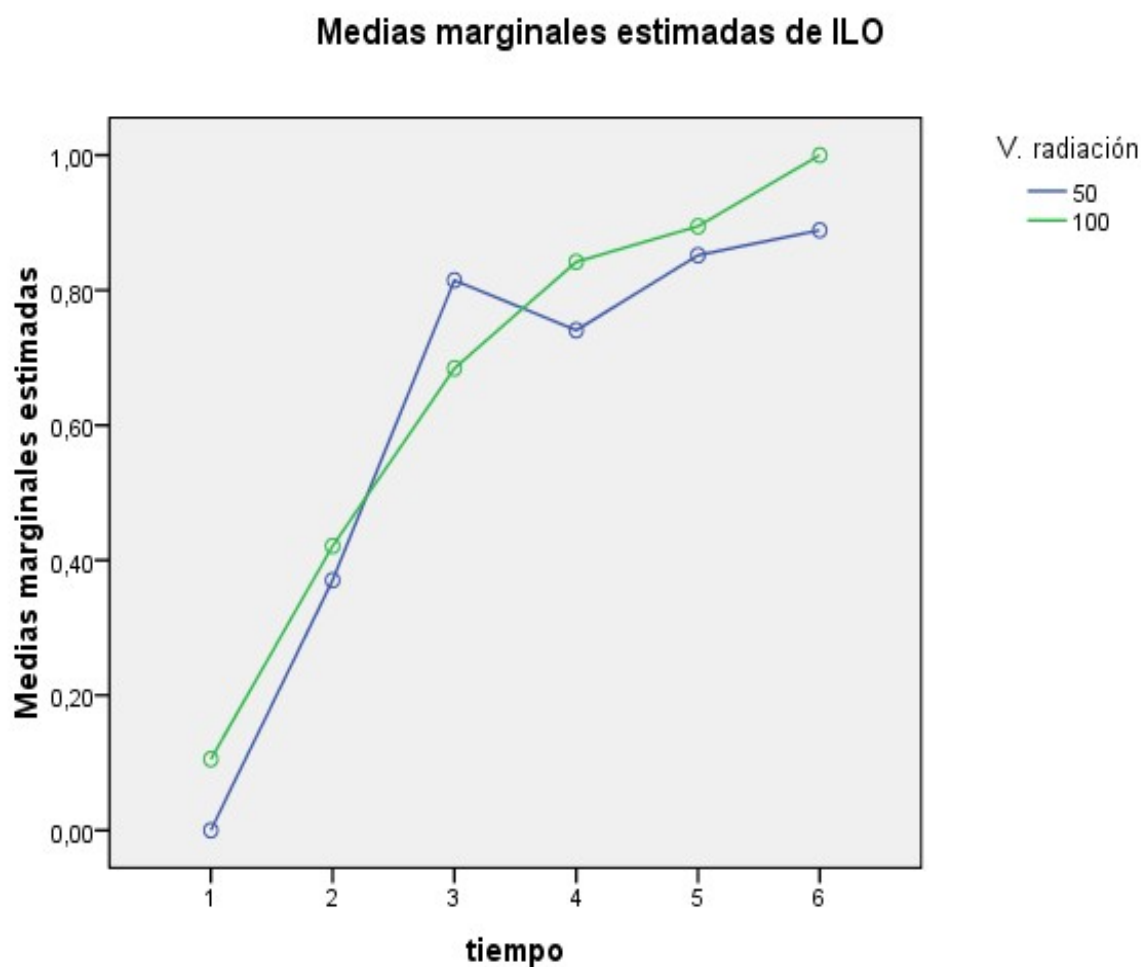


ILOb-VOLUMEN DE RADIACIÓN: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en lengua, en paladar, en mucosa oral y comisura con la variable cualitativa de volumen de radiación (50% y 100%) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de volumen de radiación del ILOb a lo largo del estudio ($p=0,456$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOb a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre el volumen de radiación de cavidad oral, faringe, laringe y parótida ($p=0,493$).

Gráficos de perfil

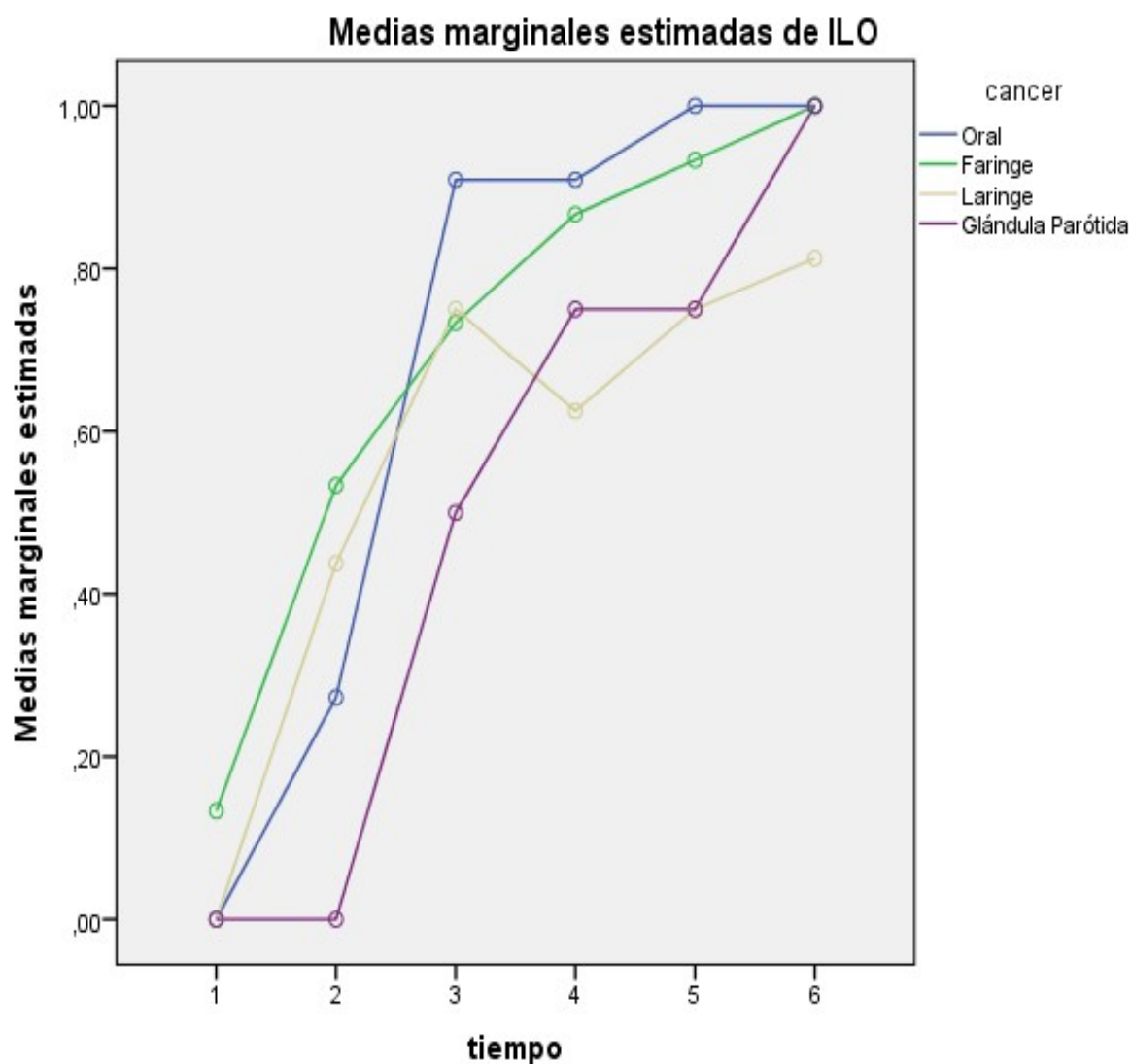


ILOb-LOCALIZACIÓN CÁNCER- CAMPO DE RADIACIÓN: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en lengua, en paladar, en mucosa oral y comisura con la variable cualitativa tipo de cáncer (1-oral, 2-faringe, 3-laringe, 4-parótida) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de la localización del cáncer del ILOb a lo largo del estudio ($p=0,254$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOb a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre las distintas localizaciones de cáncer ($p=0,186$).

Gráficos de perfil

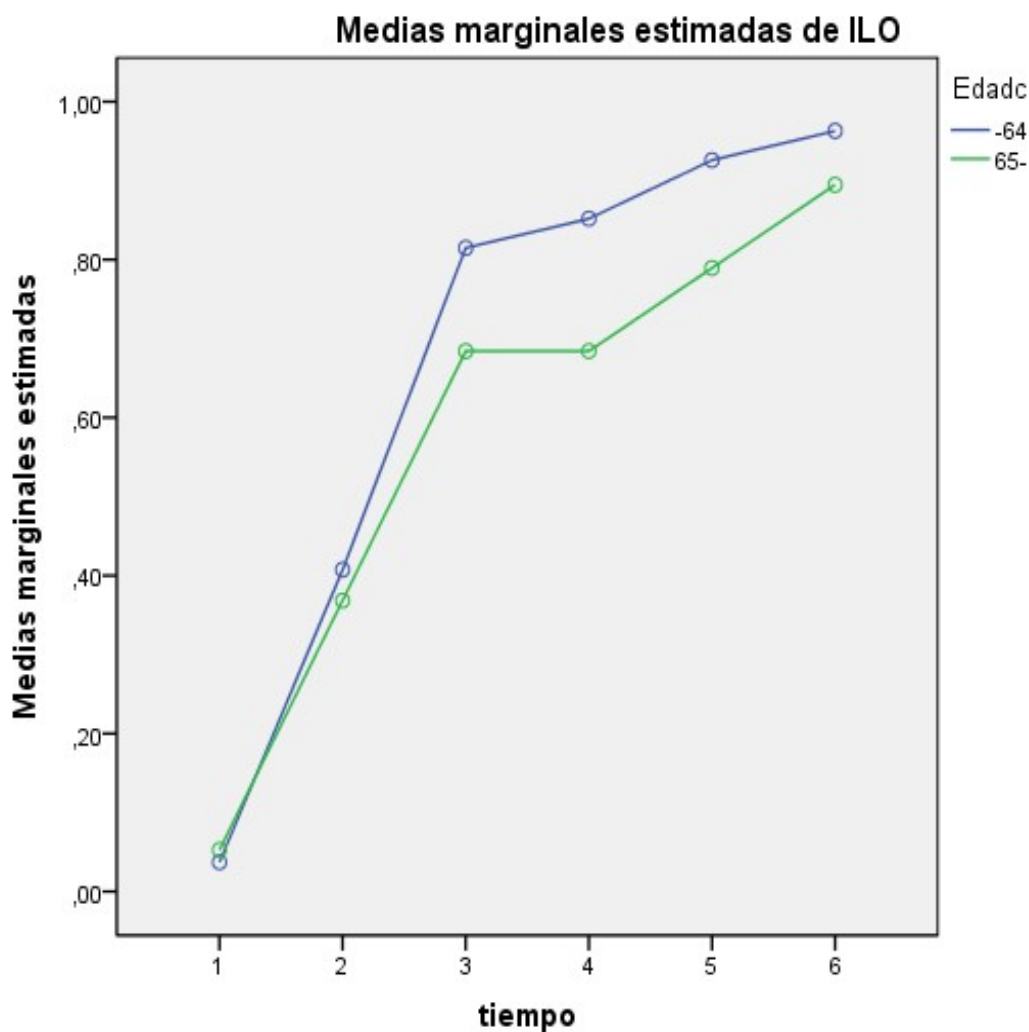


ILOb-EDAD: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en lengua, en paladar, en mucosa oral y comisura con la variable cuantitativa edad (0-menor de 64 años, 1-mayor de 64 años).

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de la edad del ILOb a lo largo del estudio ($p=0,707$).
- Sí existe una evolución significativa del ILOb a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre los distintos grupos de edad ($p=0,196$).

Gráficos de perfil

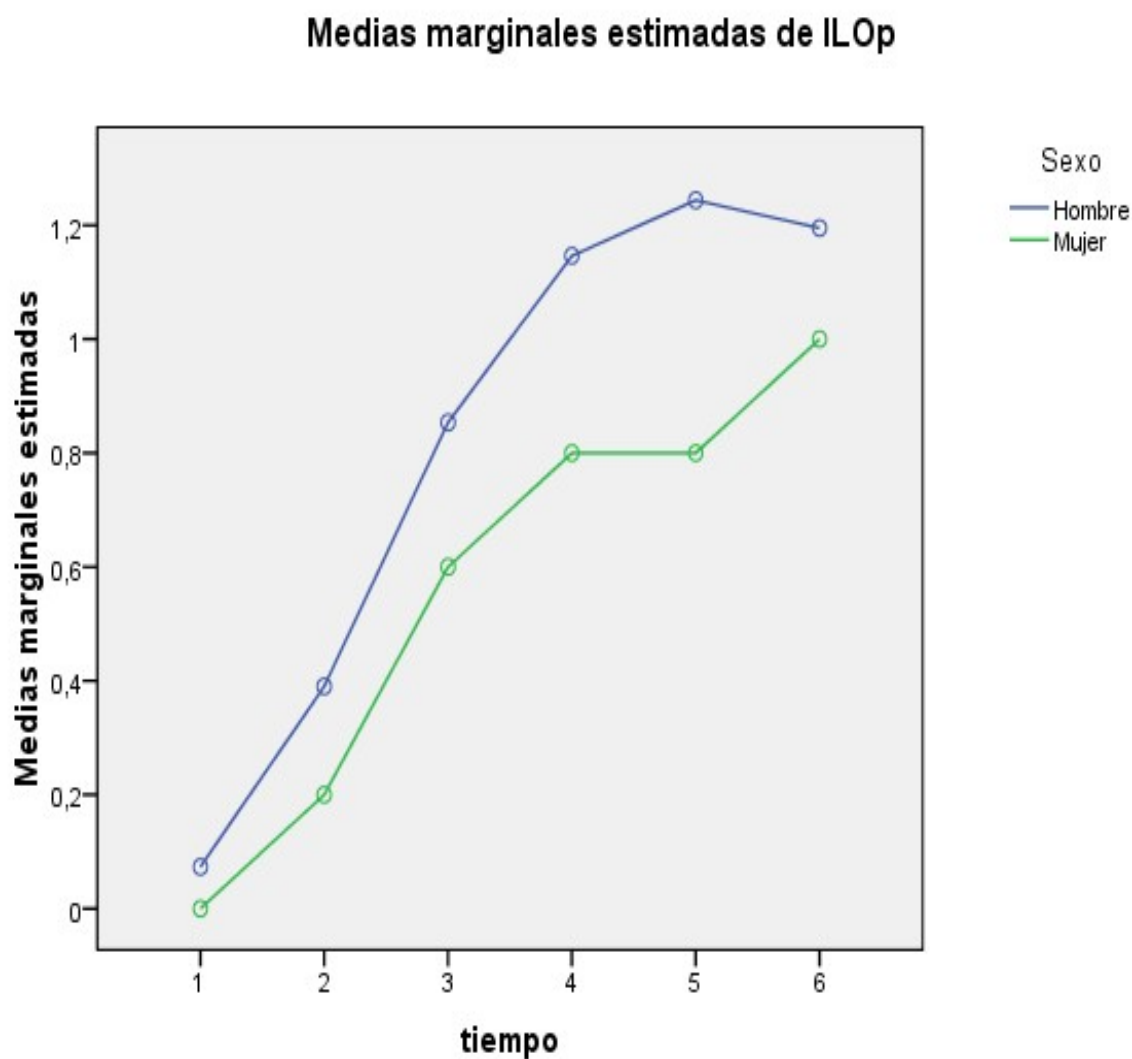


ILOp-SEXO: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en paladar con la variable cualitativa sexo (hombre-0, mujer-1) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de hombres y mujeres del ILOp a lo largo del estudio ($p=0,954$).
- Sí existe una evolución significativa del ILOp a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre hombres y mujeres ($p=0,387$).

Gráficos de perfil

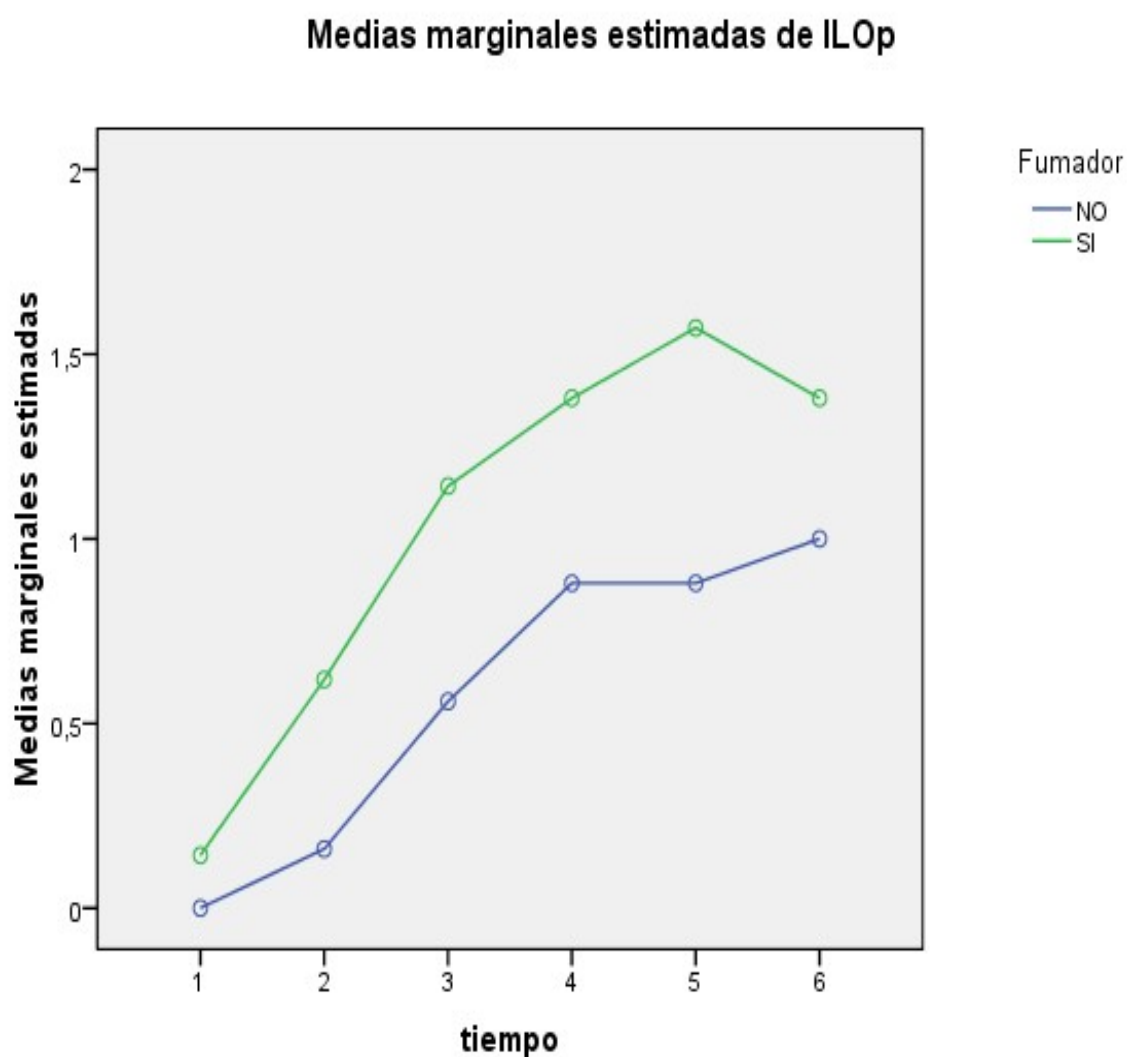


ILOp-FUMADOR: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en paladar con la variable cualitativa fumador (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de fumadores y no fumadores del ILOp a lo largo del estudio ($p=0,524$).
- Sí existe una evolución significativa del ILOp a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- Sí existen diferencias significativas entre fumadores y no fumadores en ILOp ($p=0,008$).

Gráficos de perfil

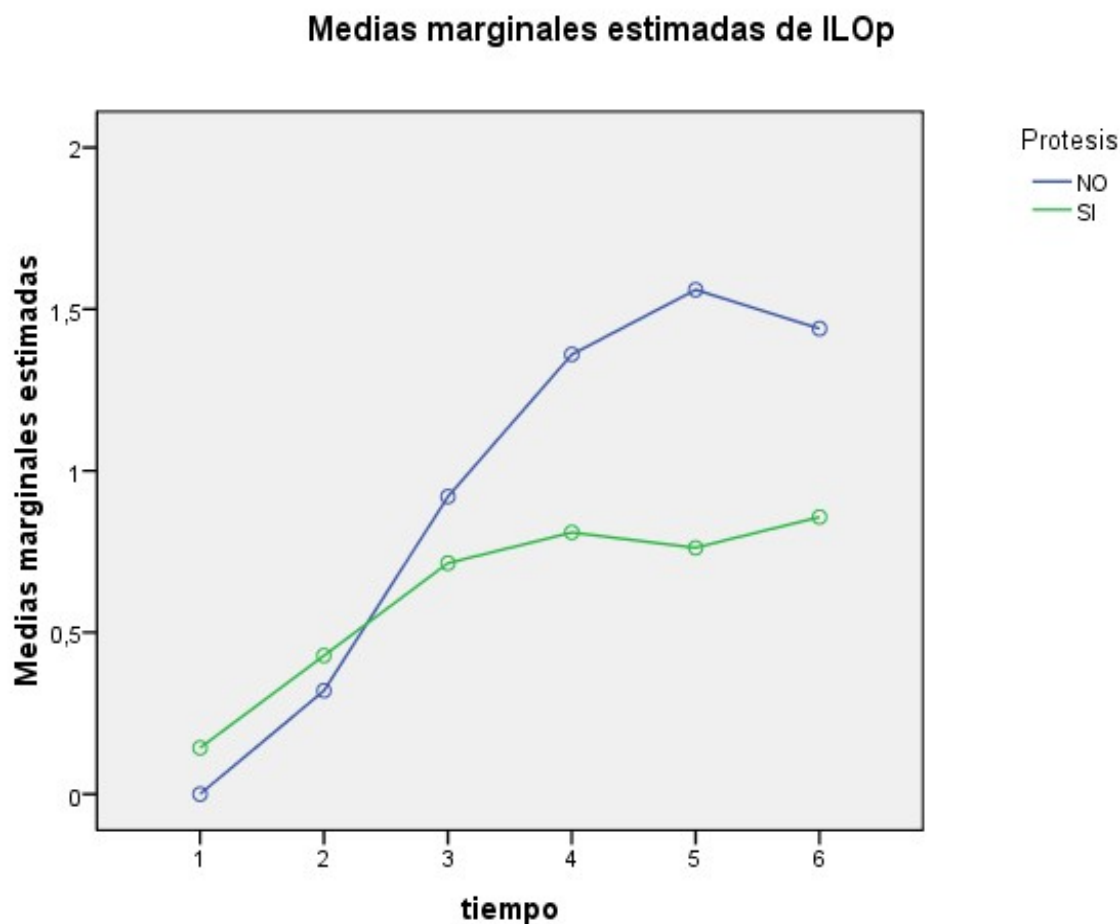


ILOp-PRÓTESIS: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en paladar con la variable cualitativa portador de prótesis (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- Existen diferencias significativas en el comportamiento de los portadores de prótesis y los no portadores del ILOp a lo largo del estudio ($p=0,007$).
- Existe una evolución significativa de ILOp a lo largo del tiempo tanto de los portadores de prótesis ($p=0,013$) como los no portadores ($p<0,001$).
- Existen diferencias significativas en ILOp 4 ($p=0,005$) entre los portadores de prótesis (0,76) y los no portadores (1,58). No existen diferencias significativas en ningún otro tiempo.

Gráficos de perfil

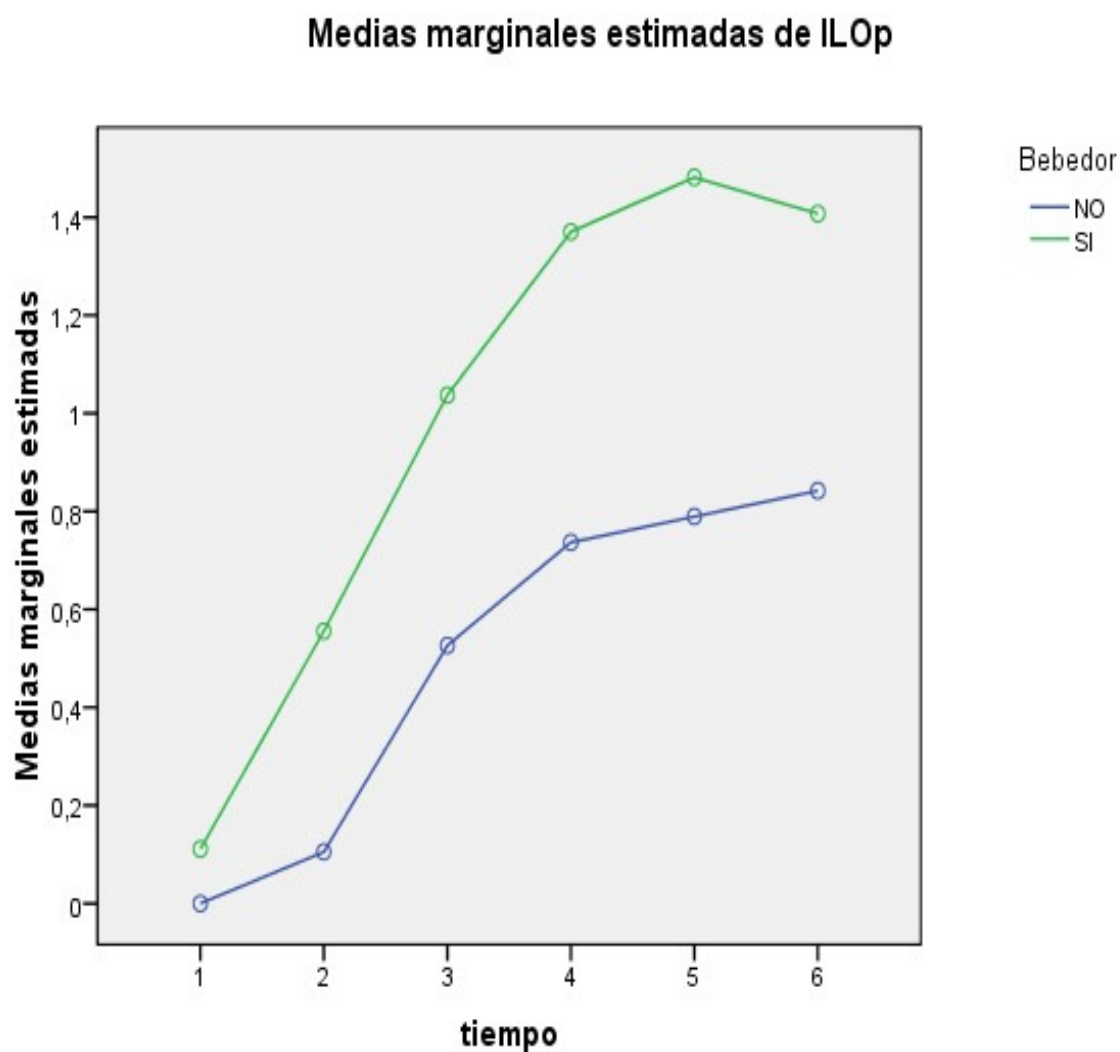


ILOp-BEBEDOR: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en paladar con la variable cualitativa bebedor (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de bebedores y no bebedores del ILOp a lo largo del estudio ($p=0,443$).
- Sí existe una evolución significativa del ILOp a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- Sí existen diferencias significativas entre bebedores y no bebedores en ILOp ($p=0,005$).

Gráficos de perfil

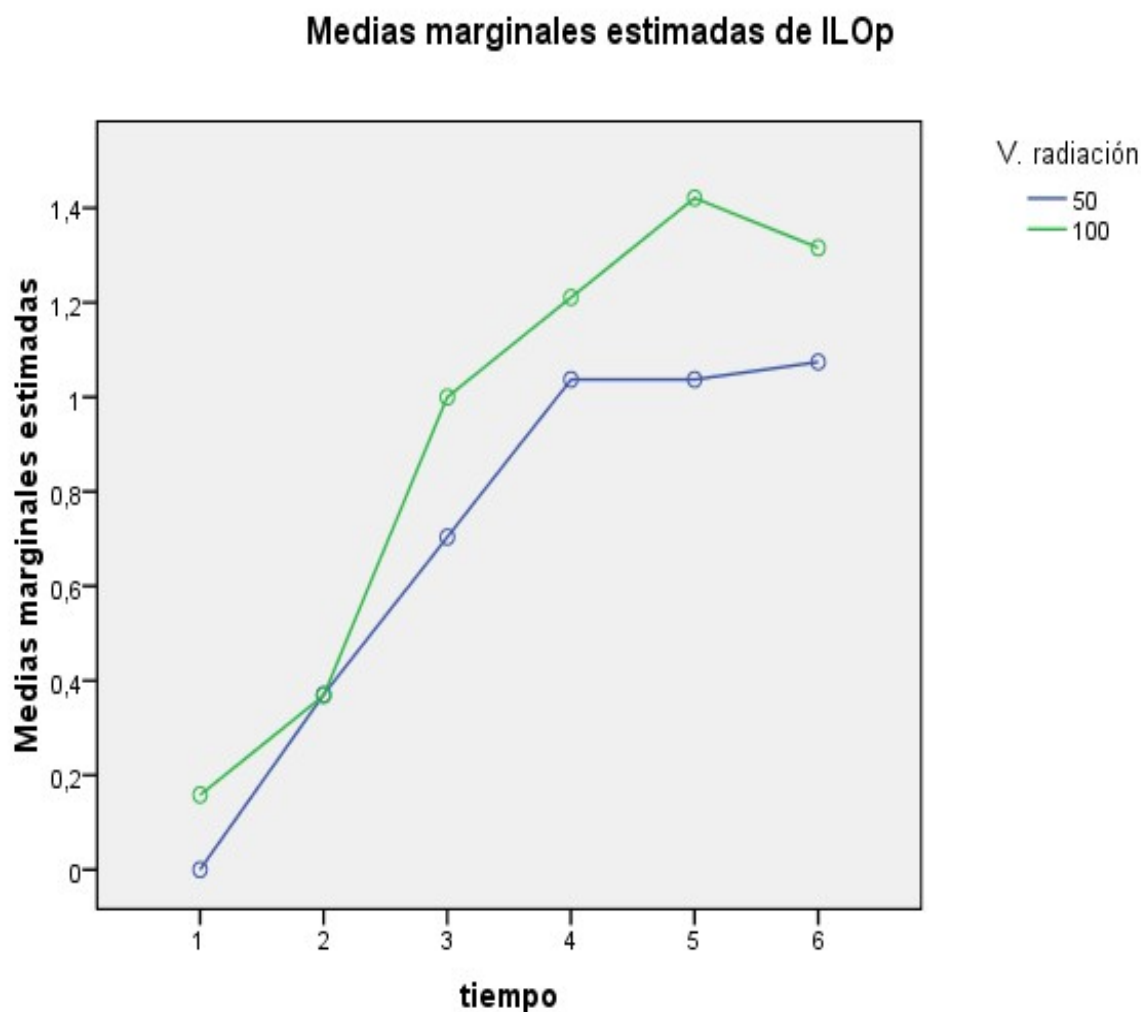


ILOp-VOLUMEN DE RADIACIÓN: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en paladar con la variable cualitativa volumen de radiación (50% y 100%) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento del volumen de radiación del ILOp a lo largo del estudio ($p=0,811$).
- Sí existe una evolución significativa del ILOp a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre los distintos volúmenes de radiación ($p=0,252$).

Gráficos de perfil

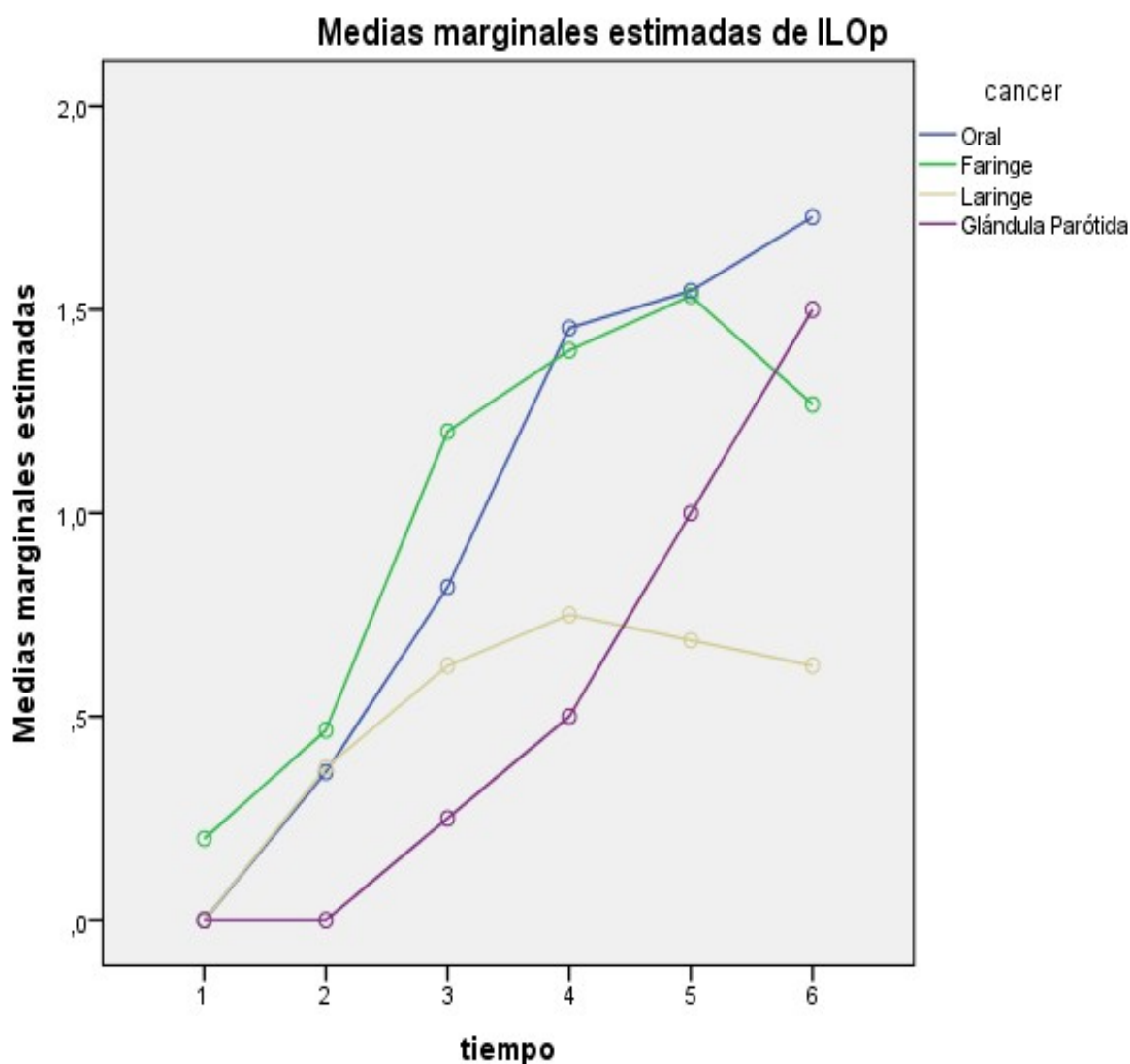


ILOp-LOCALIZACIÓN CÁNCER-CAMPO RADIACIÓN: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en paladar con la variable cualitativa tipo de cáncer (1-oral, 2-faringe, 3-laringe, 4-parótida) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento cáncer del ILOp a lo largo del estudio ($p=0,108$).
- Sí existe una evolución significativa del ILOp a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre las distintas localizaciones de cáncer ($p=0,057$).

Gráficos de perfil

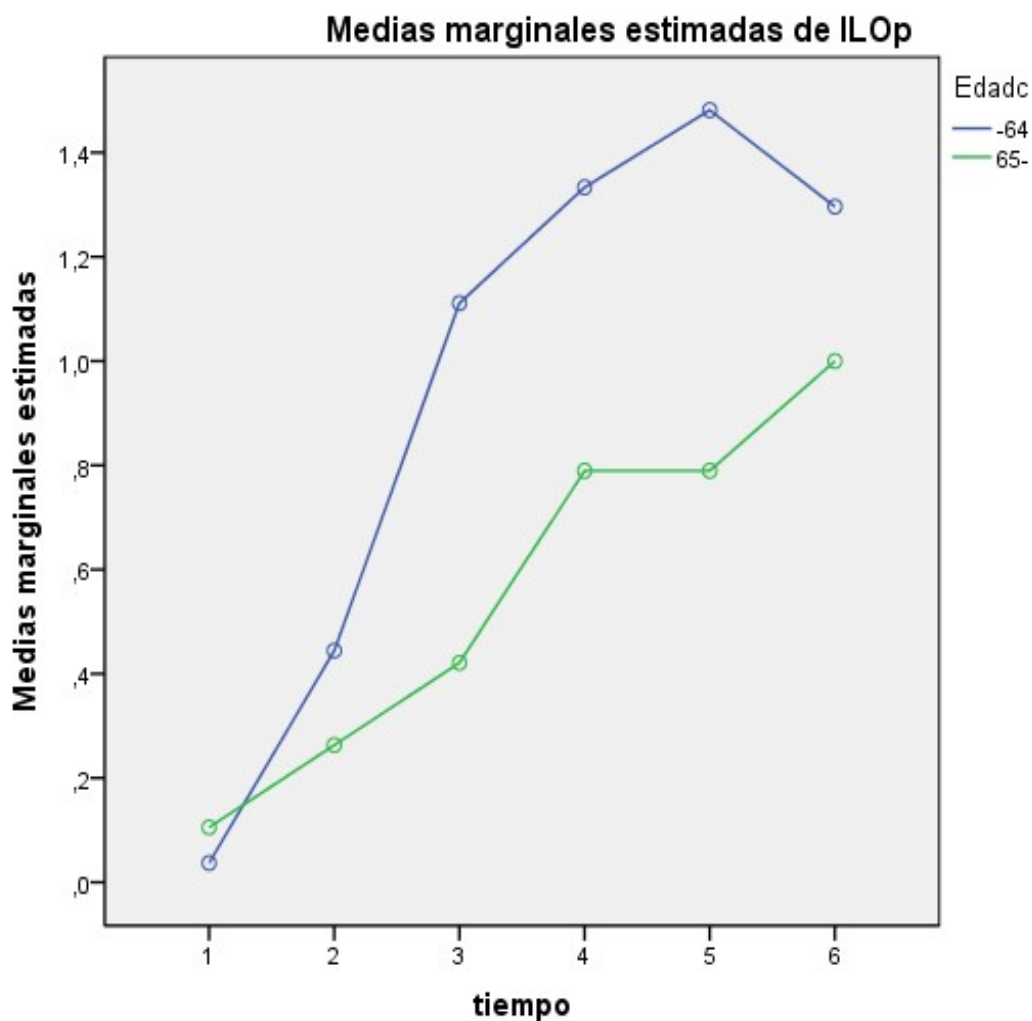


ILOp-EDAD: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en paladar con la variable cuantitativa de la edad (0-menor de 64 años, 1-mayor de 64 años) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de la edad del ILOp a lo largo del estudio ($p=0,088$).
- Sí existe una evolución significativa del ILOp a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- Sí existen diferencias significativas entre los distintos grupos de edad ($p=0,029$).

Gráficos de perfil

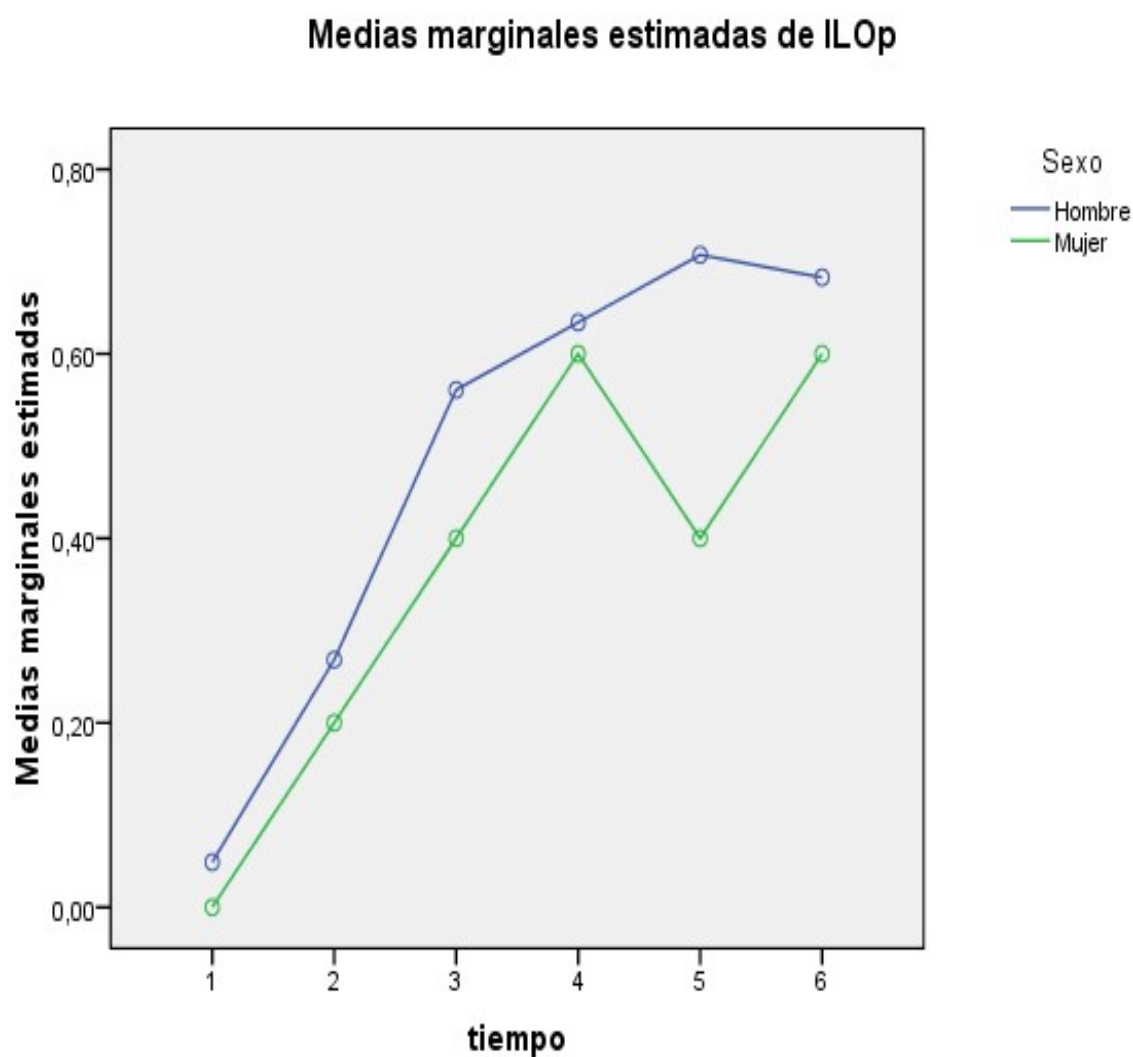


ILOpb-SEXO: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en paladar con la variable cualitativa sexo (0-hombre, 1-mujer) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de hombres y mujeres del ILOpb a lo largo del estudio ($p=0,856$).
- Sí existe una evolución significativa del ILOpb a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre hombres y mujeres ($p=0,411$).

Gráficos de perfil

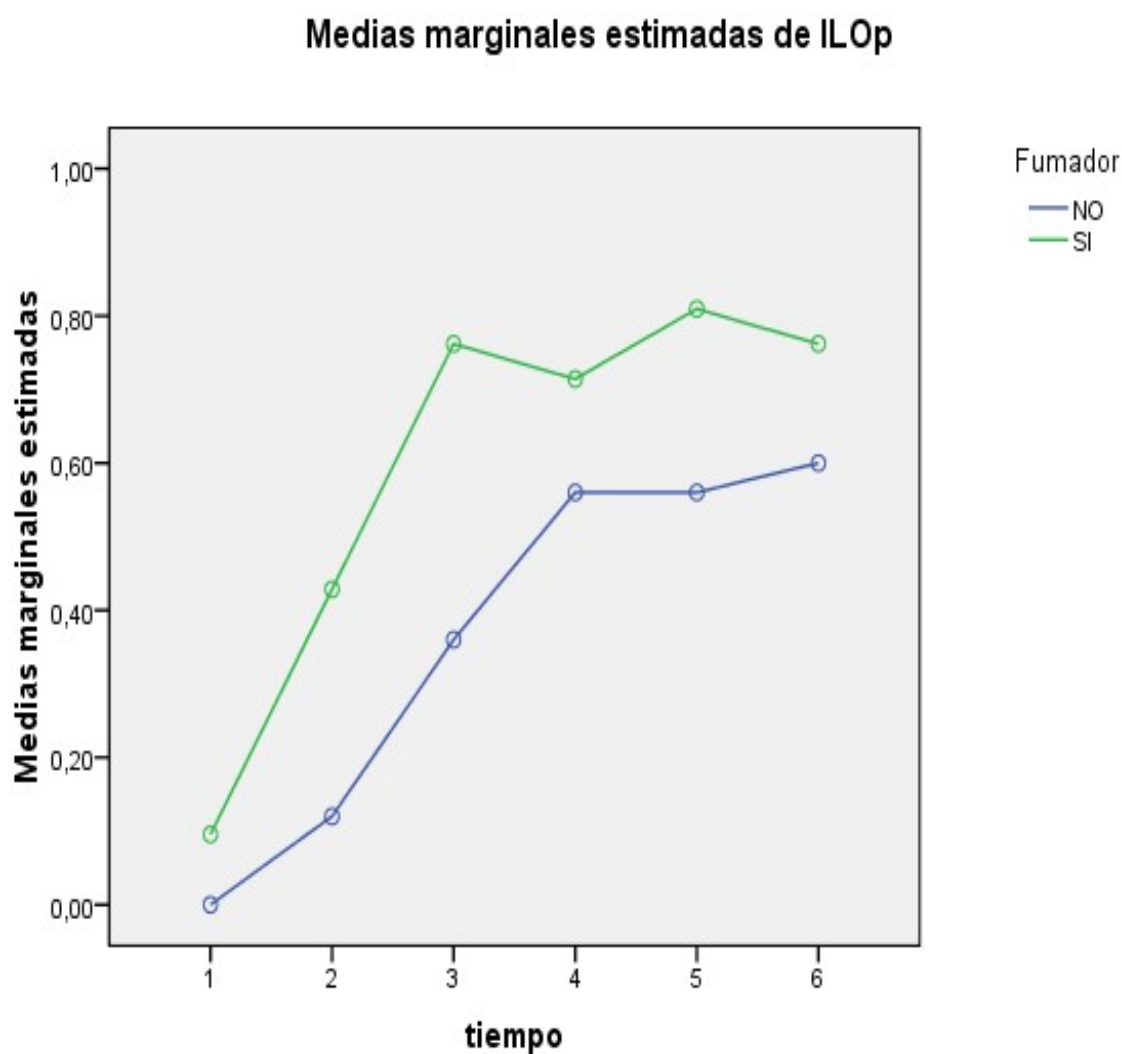


ILOpb-FUMADOR: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en paladar con la variable cualitativa fumador (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de fumadores y no fumadores del ILOpb a lo largo del estudio ($p=0,343$).
- Sí existe una evolución significativa del ILOpb a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- Sí existen diferencias significativas entre fumadores y no fumadores en ILOpb ($p=0,008$).

Gráficos de perfil

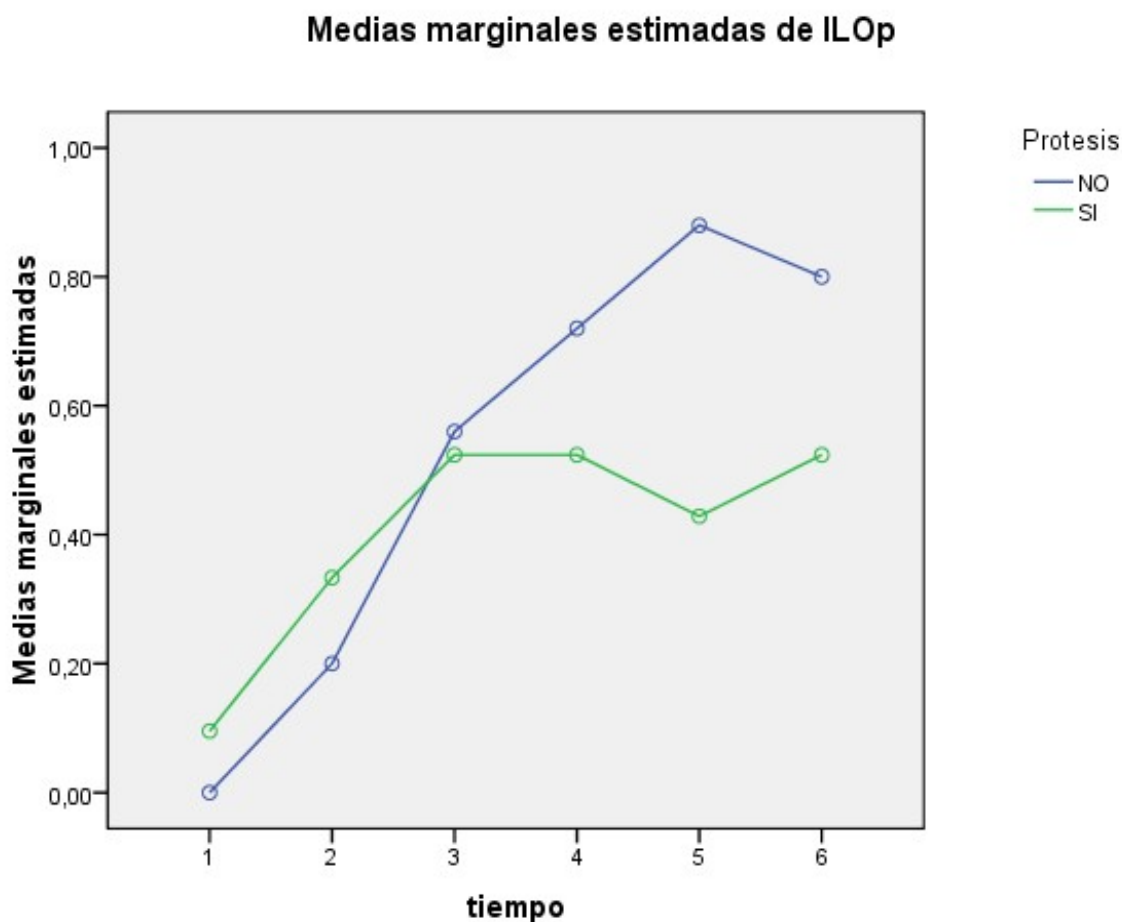


ILOpb-PRÓTESIS: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en paladar con la variable cualitativa portador de prótesis (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- Existen diferencias significativas en el comportamiento de portadores de prótesis y no portadores del ILOpb a lo largo del estudio ($p=0,001$).
- Existe una evolución significativa en el tiempo del ILOpb tanto de los que son portadores como de los no portadores de prótesis ($p<0,001$).
- Existen diferencias significativas entre los que llevan prótesis y los que no la llevan en ILOpb4 ($p<0,001$), siendo superior los que no llevan prótesis (0,8846) y los que si la llevan (0,400). No existen diferencias significativas en ningún otro tiempo.

Gráficos de perfil

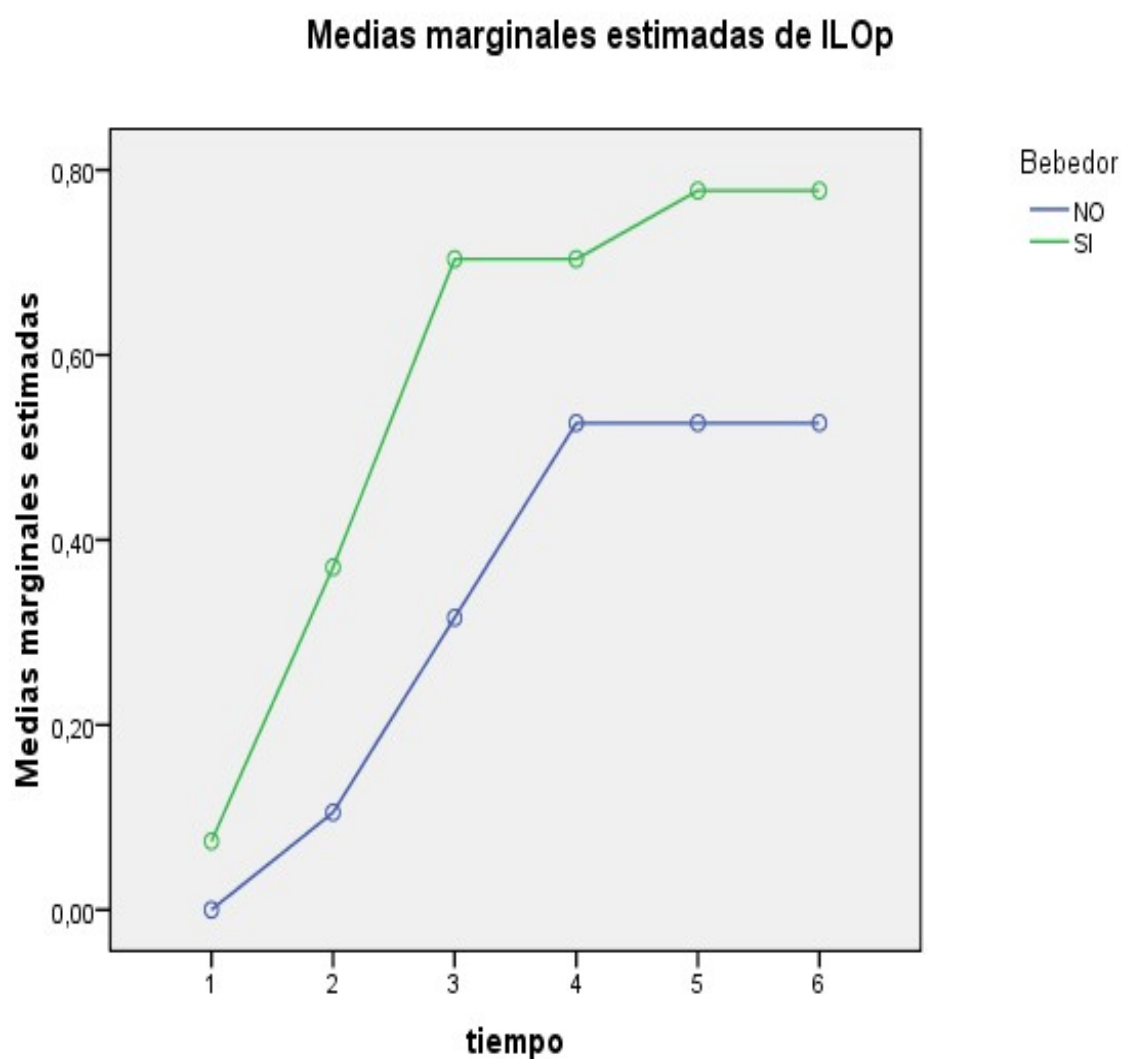


ILOpb-BEBEDOR: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en paladar con la variable cualitativa bebedor (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de los bebedores y no bebedores del ILOpb a lo largo del estudio ($p=0,459$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOpb a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- Sí existen diferencias significativas entre bebedores y no bebedores en ILOpb ($p=0,007$).

Gráficos de perfil

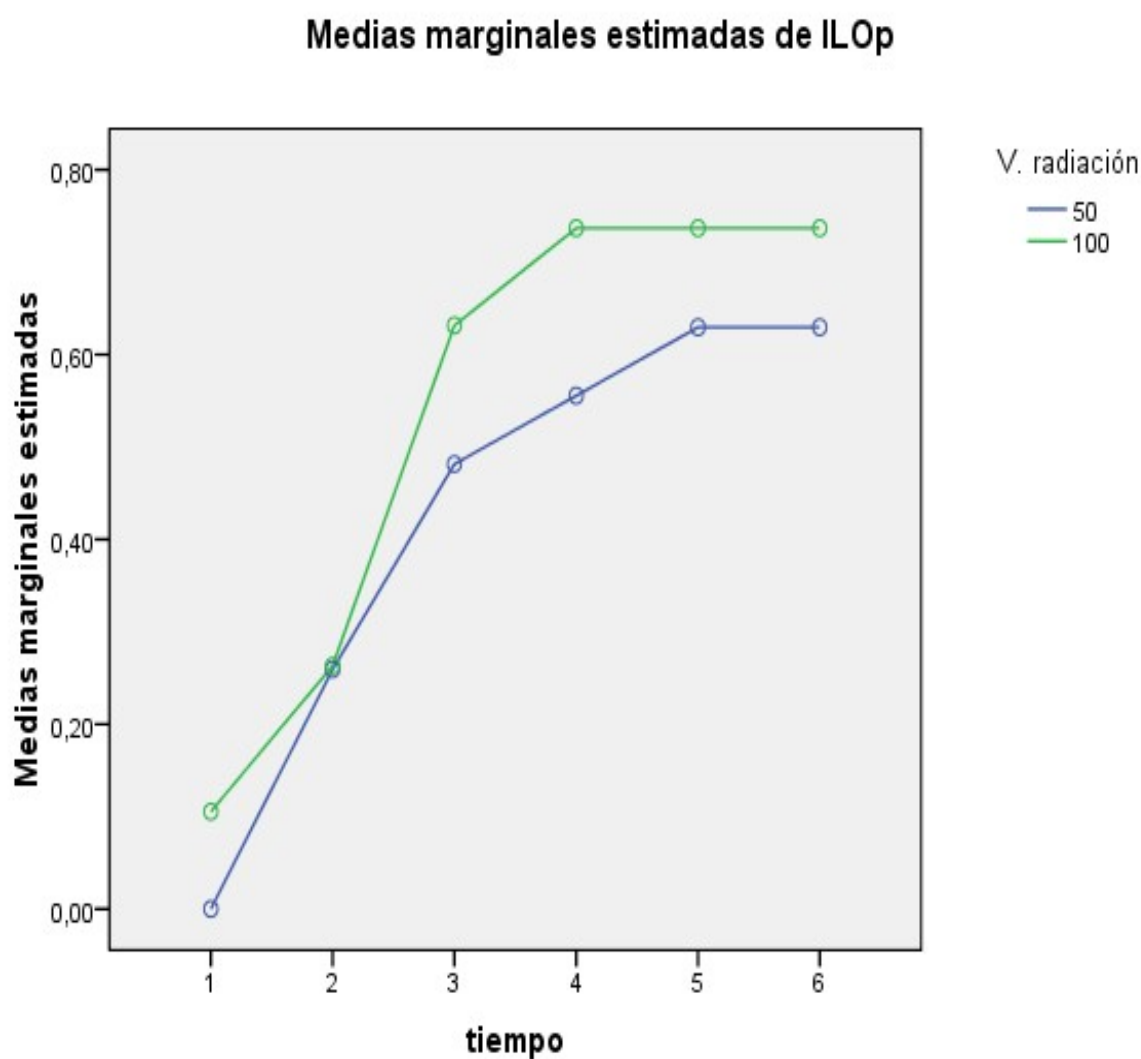


ILOpb-VOLUMEN DE RADIACIÓN: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en paladar con la variable cualitativa volumen de radiación (50% y 100%) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento del volumen de radiación del ILOpb a lo largo del estudio ($p=0,893$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOpb a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre los distintos volúmenes de radiación ($p=0,223$).

Gráficos de perfil

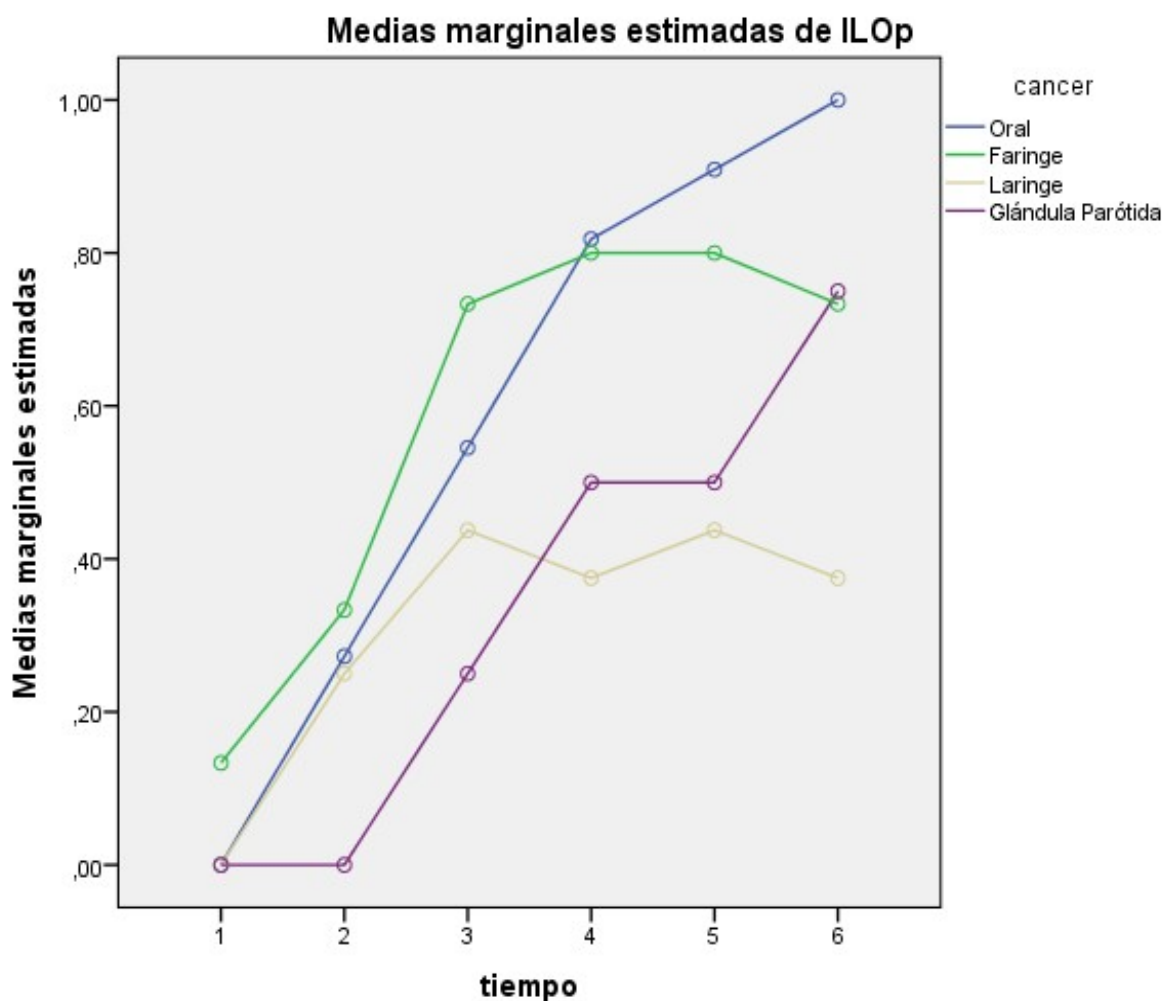


ILOpb-LOCALIZACIÓN CÁNCER-CAMPO RADIACIÓN: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en paladar con la variable cualitativa tipo de cáncer (1-oral, 2-faringe, 3-laringe, 4-parótida) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de cáncer oral, cáncer de faringe, cáncer de laringe y cáncer de parótida del ILOpb a lo largo del estudio ($p=0,084$).
- Sí existe una evolución significativa del ILOpb a lo largo del tiempo tanto en el cáncer oral como en el de faringe como en el de laringe como en parótida ($p<0,001$).
- Sí existen diferencias significativas entre las distintas localizaciones del cáncer en ILOpb ($p=0,017$). El campo faríngeo tiene 0,2764 más ILOpb que campo laríngeo.

Gráficos de perfil

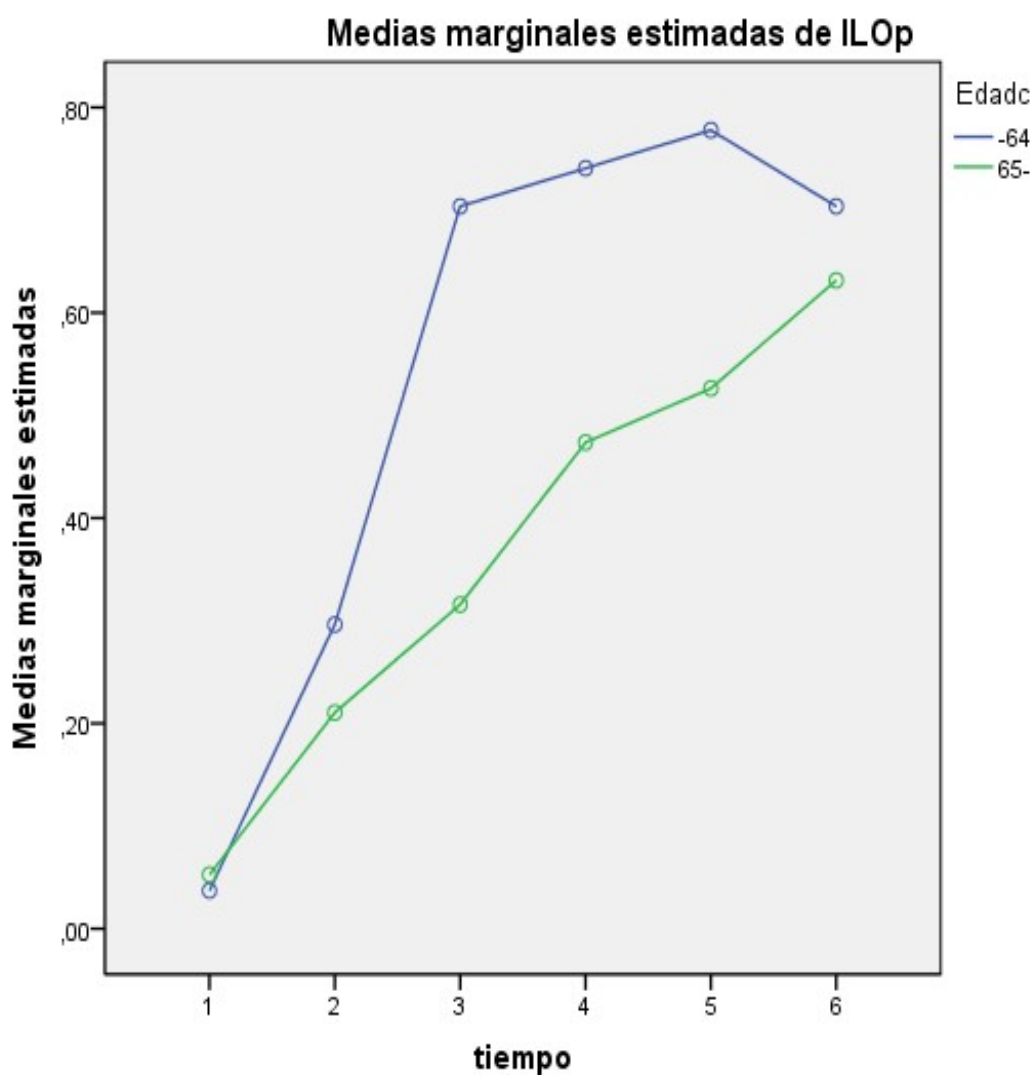


ILOpb-EDAD: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en paladar con la variable cuantitativa edad (0-menor de 64 años, 1-mayor de 64 años) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de la edad del ILOpb a lo largo del estudio ($p=0,089$).
- Sí existe una evolución significativa del ILOpb a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- Sí existen diferencias significativas entre los distintos grupos de edad ($p=0,048$).

Gráficos de perfil

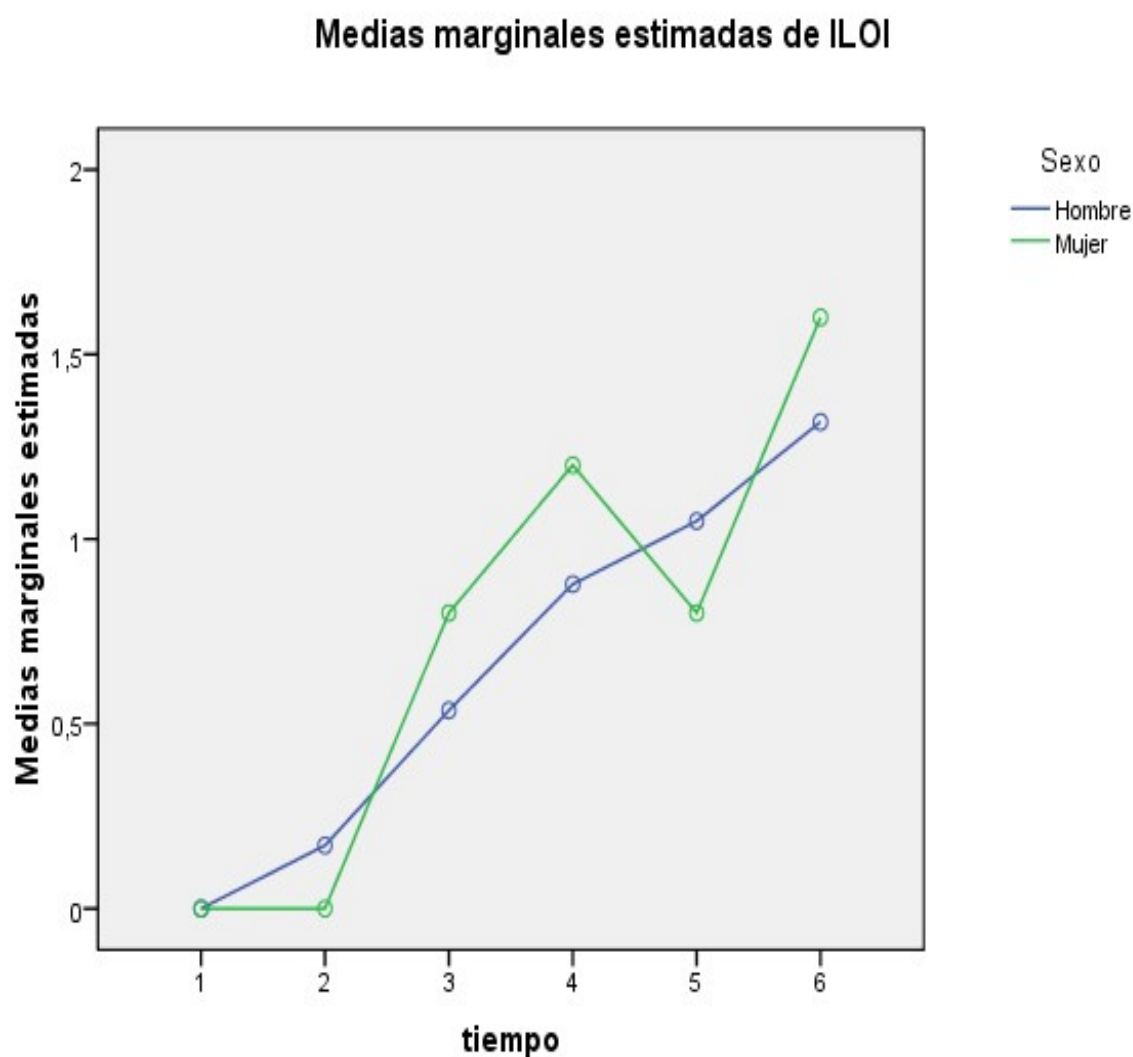


ILOI-SEXO: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en lengua con la variable cualitativa sexo (hombre-0, mujer-1) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de hombres y mujeres del ILOI a lo largo del estudio ($p=0,693$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOI a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre hombres y mujeres ($p=0,794$).

Gráficos de perfil

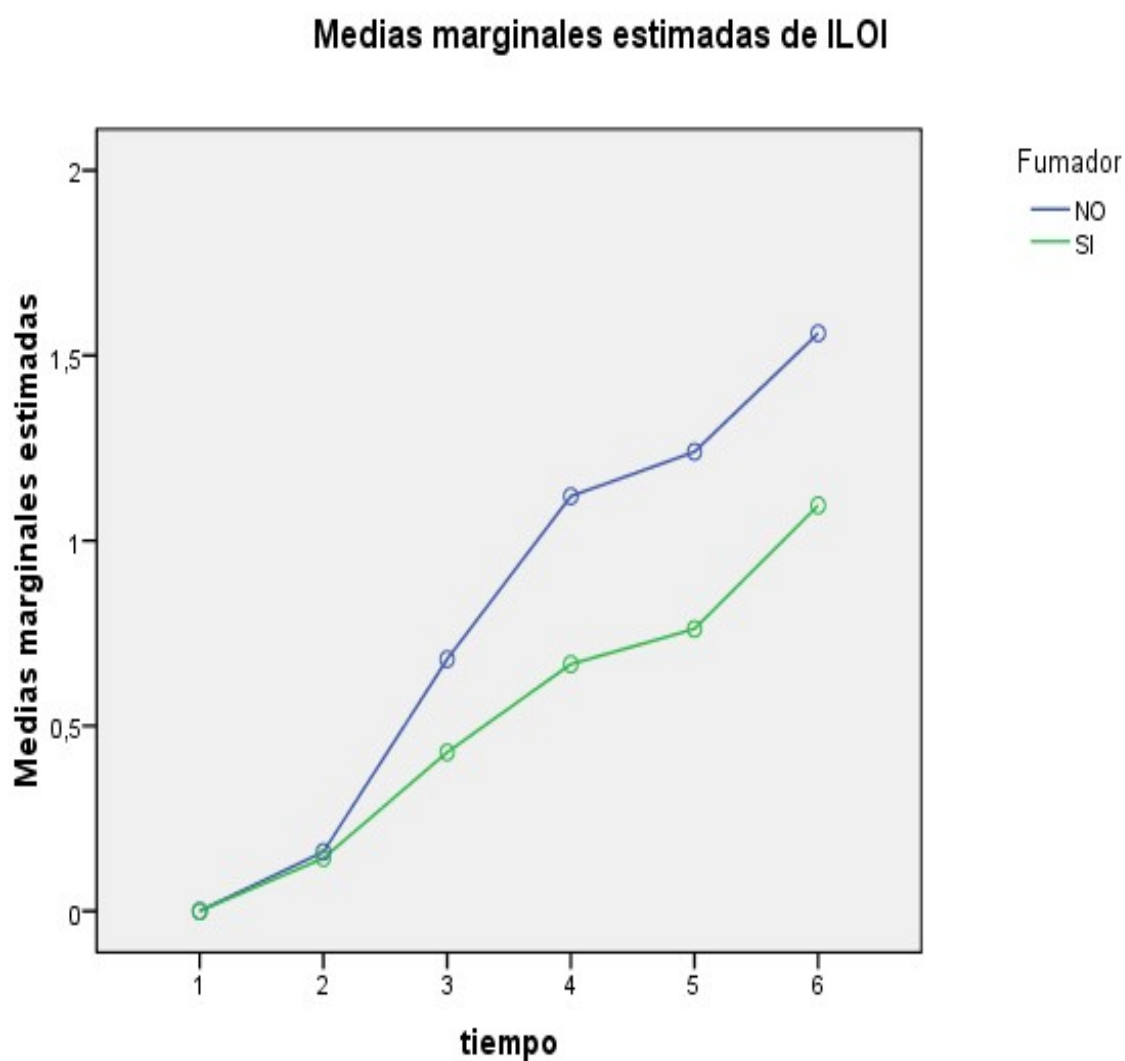


ILOI-FUMADOR: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en lengua con la variable cualitativa fumador (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de fumadores y no fumadores del ILOI a lo largo del estudio ($p=0,367$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOI a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre fumadores y no fumadores ($p=0,116$).

Gráficos de perfil

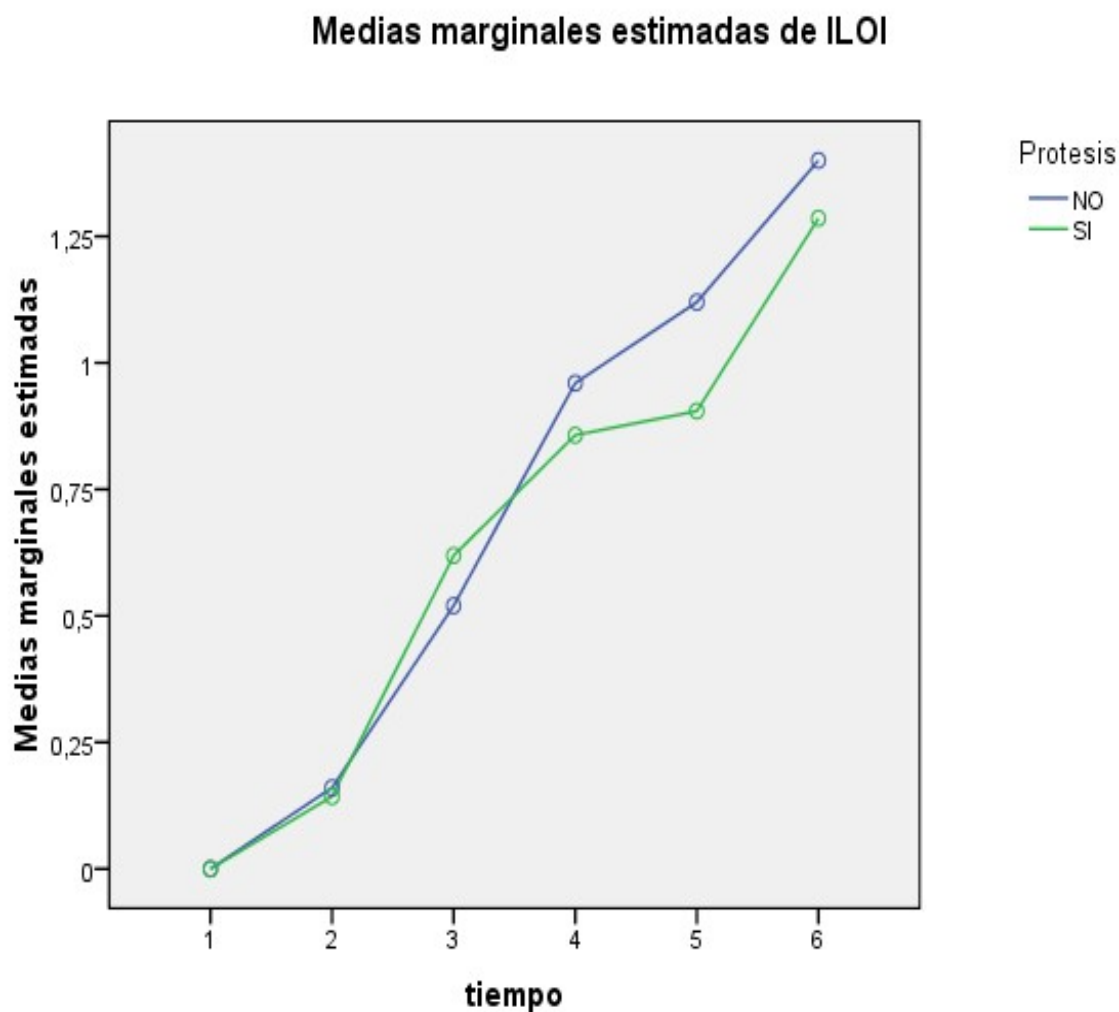


ILOI-PRÓTESIS: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en lengua con la variable cualitativa portador de prótesis (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de portadores de prótesis y no portadores del ILOI a lo largo del estudio ($p=0,880$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOI a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre portadores de prótesis y los no portadores ($p=0,744$).

Gráficos de perfil

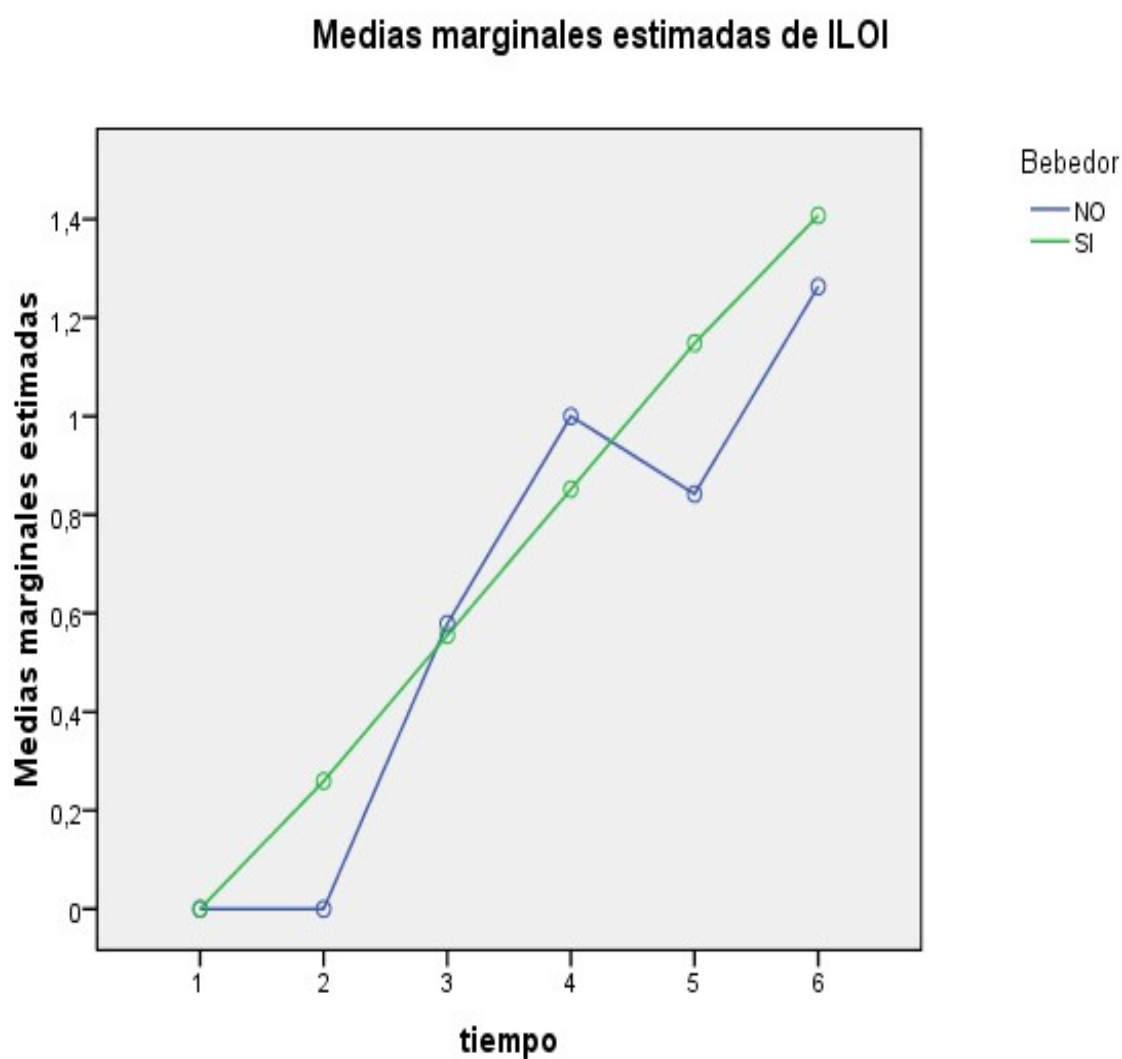


ILOI-BEBEDOR: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en lengua con la variable cualitativa bebedor (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de bebedores y no bebedores del ILOI a lo largo del estudio ($p=0,602$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOI a lo largo del estudio ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre bebedores y no bebedores ($p=0,620$).

Gráficos de perfil

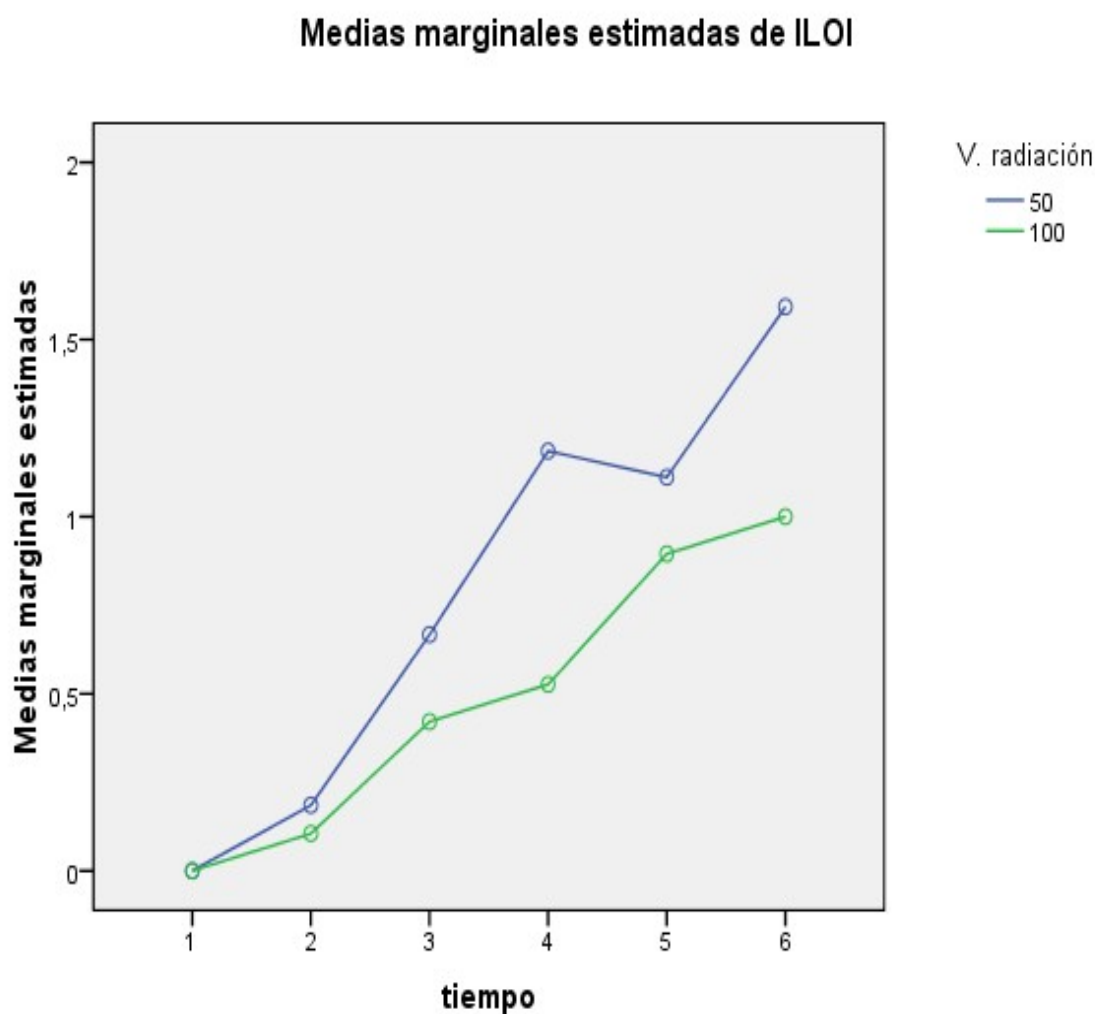


ILOI-VOLUMEN DE RADIACIÓN: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en lengua con la variable cualitativa volumen de radiación(50% y 100%) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento del volumen de radiación del ILOI a lo largo del estudio ($p=0,206$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOI a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre los distintos volúmenes de radiación ($p=0,094$).

Gráficos de perfil

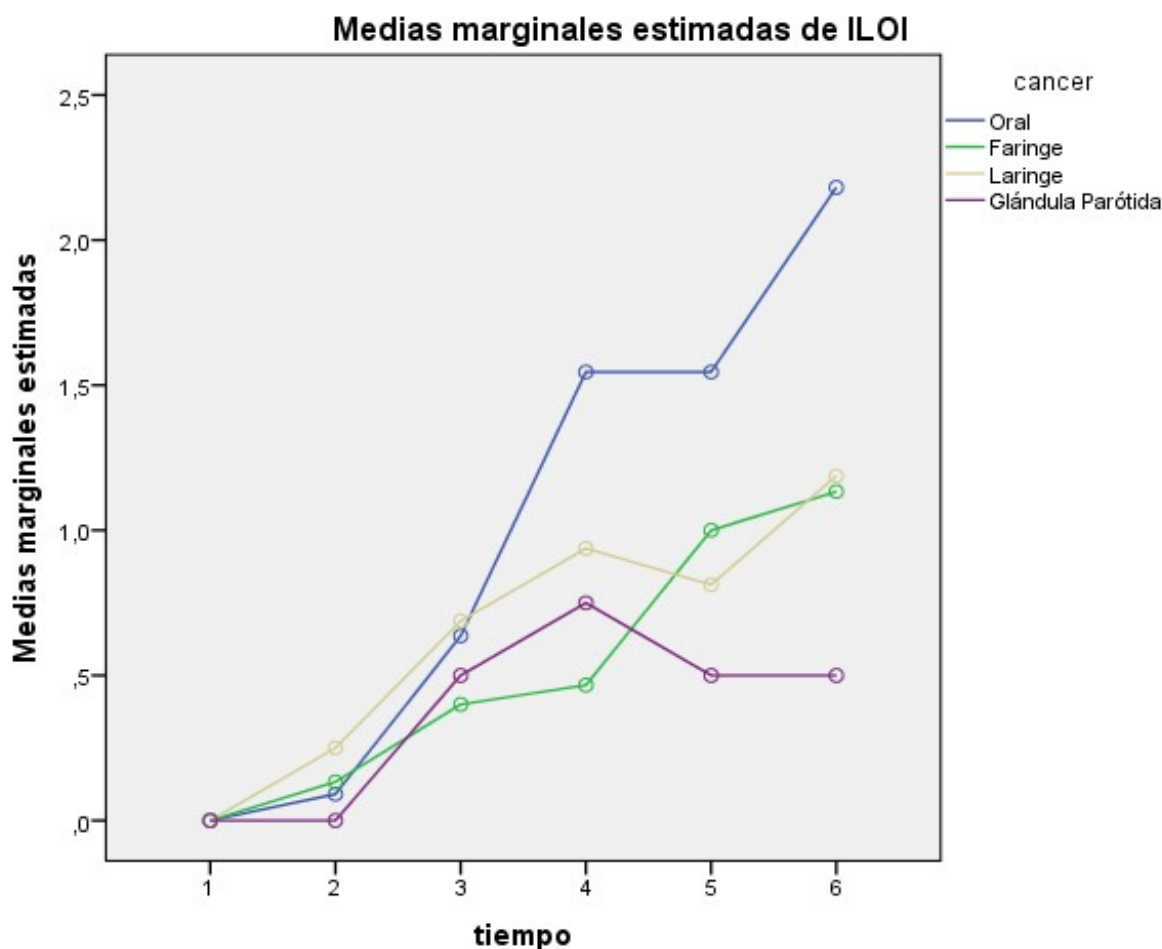


ILOI-LOCALIZACIÓN CÁNCER-CAMPO RADIACIÓN: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en lengua con la variable cualitativa tipo de cáncer (1-oral, 2-faringe, 3-laringe, 4-parótida) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de cáncer oral, de faringe, de laringe y de parótida del ILOI a lo largo del estudio ($p=0,064$).
- Sí existe una evolución significativa del ILOI a lo largo del tiempo tanto del cáncer oral ($p<0,001$) como del de faringe ($p<0,001$) como del de laringe, como del de parótida ($p=0,004$).
- No existen diferencias significativas en ILOI entre las distintas localizaciones de cáncer ($p=0,149$).

Gráficos de perfil

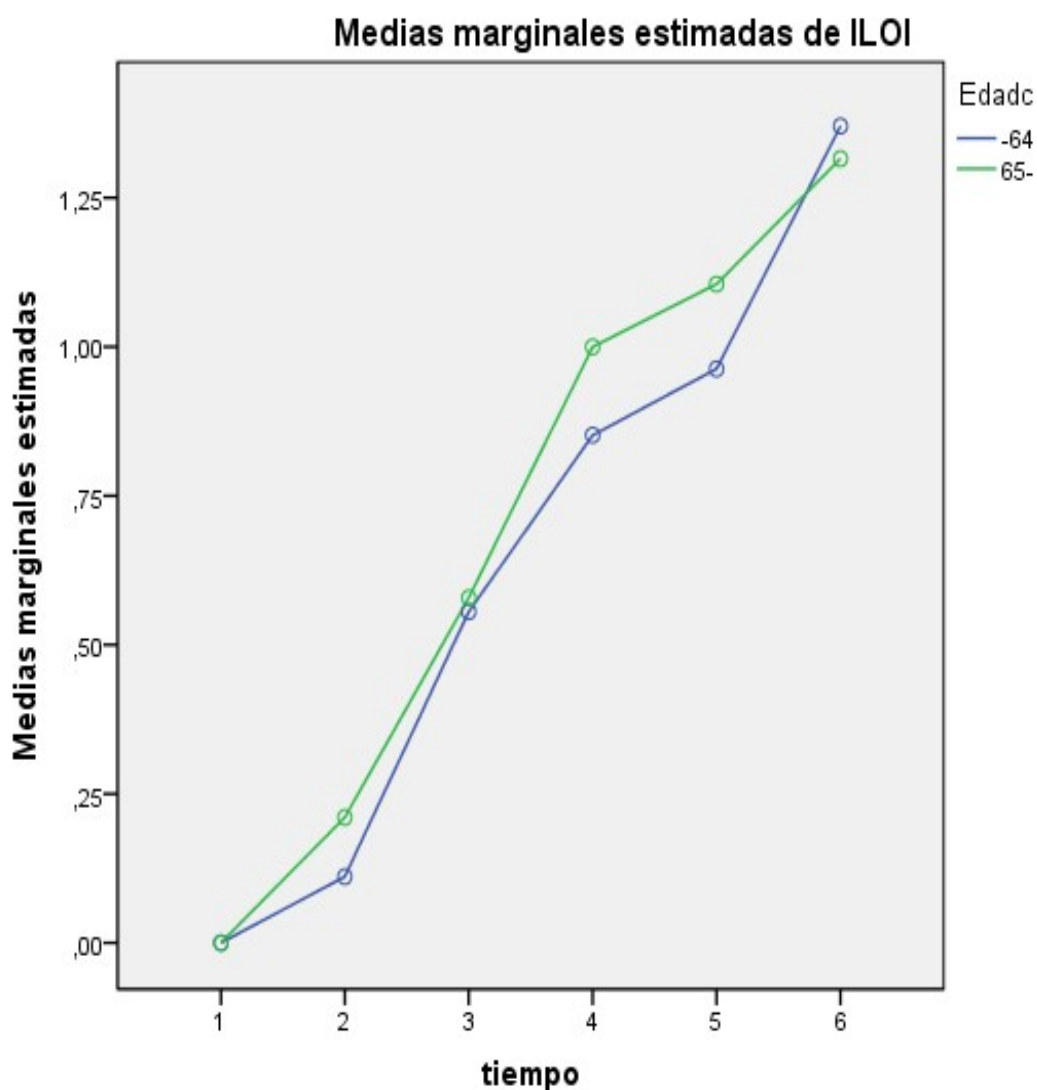


ILOI-EDAD: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en lengua con la variable cuantitativa edad (0-menor de 64 años, 1-mayor de 64 años) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de la edad del ILOI a lo largo del estudio ($p=0,948$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOI a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre los distintos grupos de edad ($p=0,741$).

Gráficos de perfil

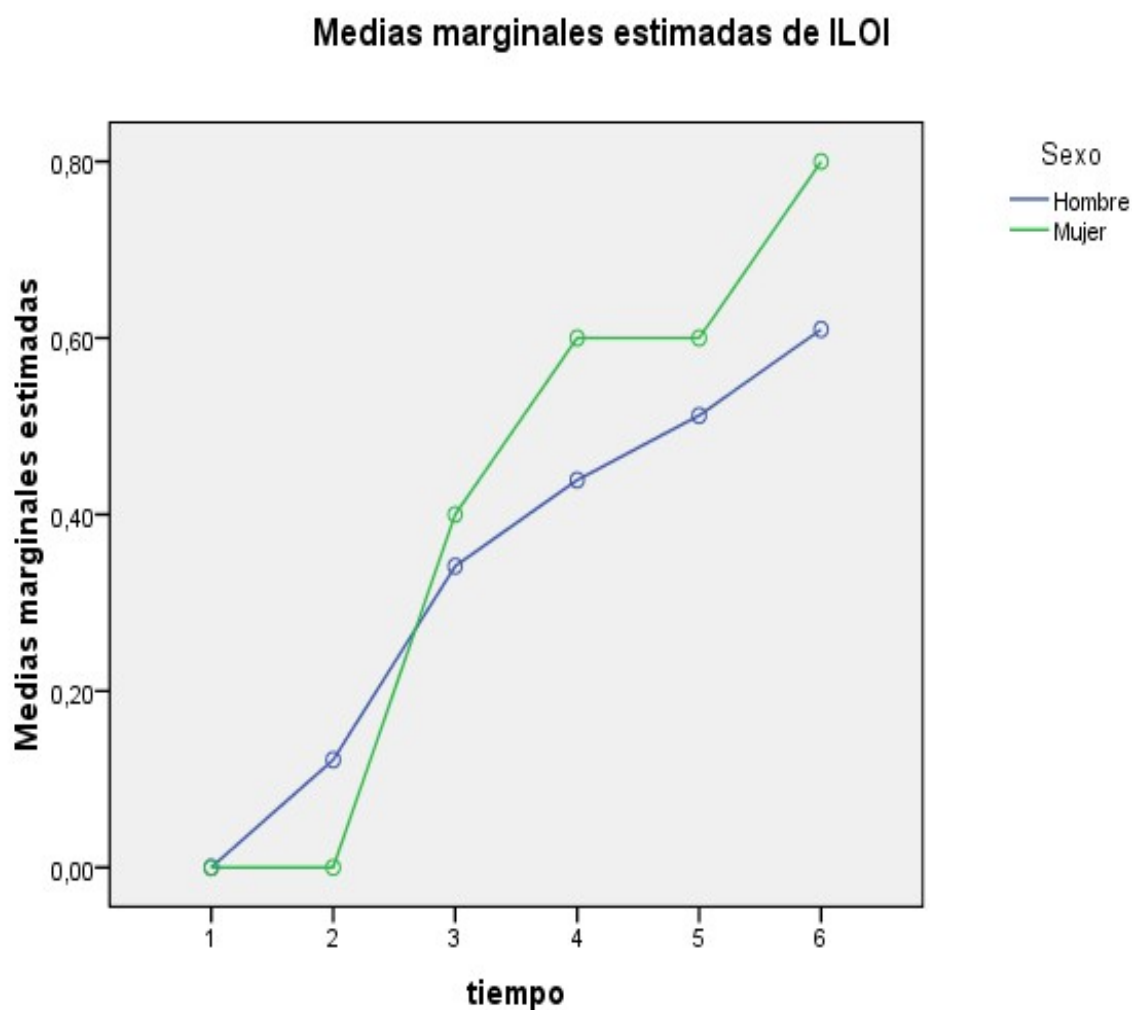


ILOIb-SEXO: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en lengua con la variable cualitativa sexo (0-hombre, 1-mujer) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de hombres y mujeres del ILOIb a lo largo del estudio ($p=0,732$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOIb a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre hombres y mujeres ($p=0,650$).

Gráficos de perfil

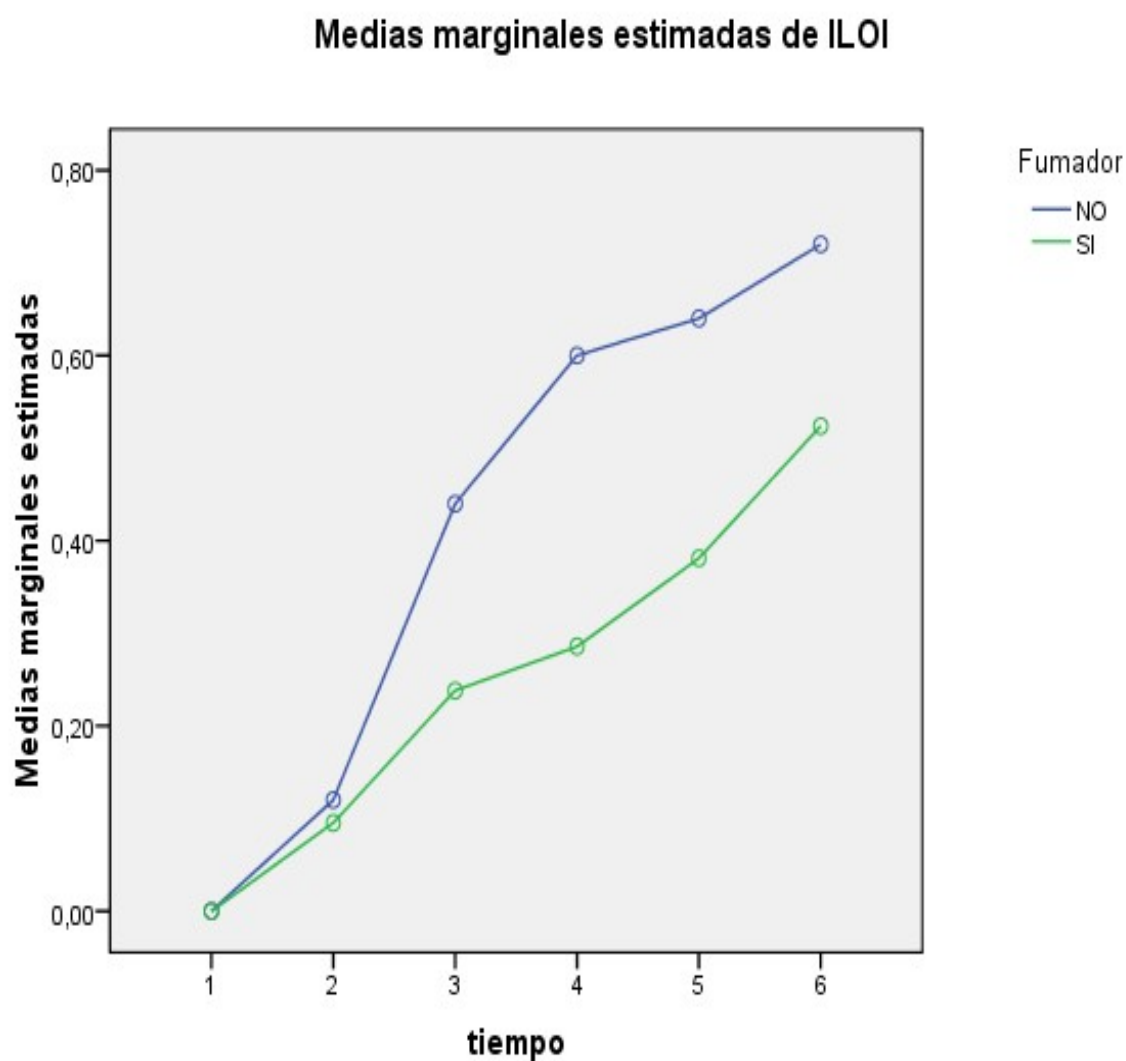


ILOIb-FUMADOR: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en lengua con la variable cualitativa fumador (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de fumadores y no fumadores del ILOIb a lo largo del estudio ($p=0,184$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOIb a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- Sí existen diferencias significativas entre fumadores y no fumadores en ILOIb ($p=0,049$).

Gráficos de perfil

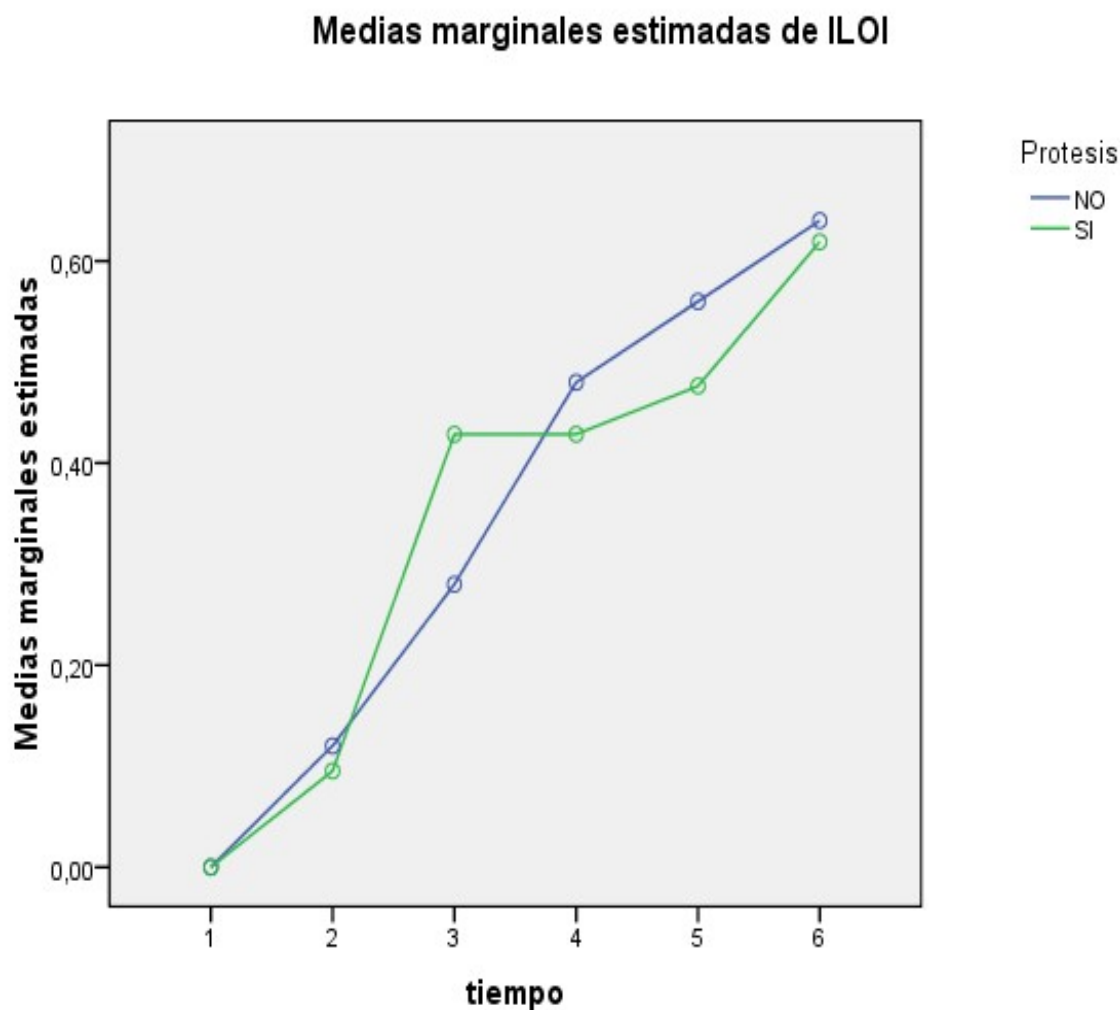


ILOIb-PRÓTESIS: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en lengua con la variable cualitativa portador de prótesis (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de portadores de prótesis y no portadores del ILOIb a lo largo del estudio ($p=0,628$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOIb a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre portadores de prótesis y no portadores ($p=0,950$).

Gráficos de perfil

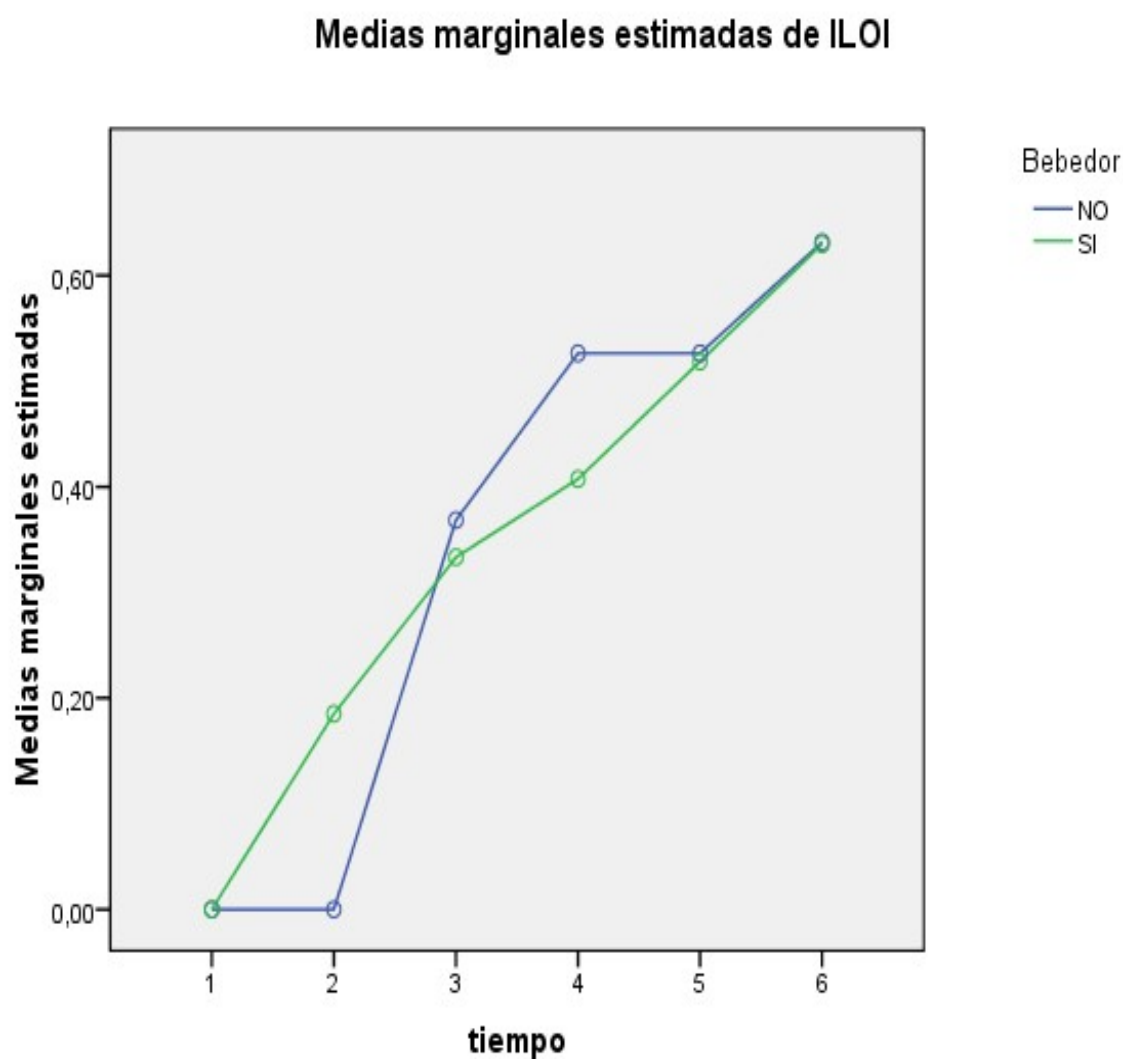


ILOIb-BEBEDOR: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en lengua con la variable cualitativa bebedor (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de bebedores y no bebedores del ILOIb a lo largo del estudio ($p=0,435$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOIb a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre bebedores y no bebedores ($p=0,967$).

Gráficos de perfil

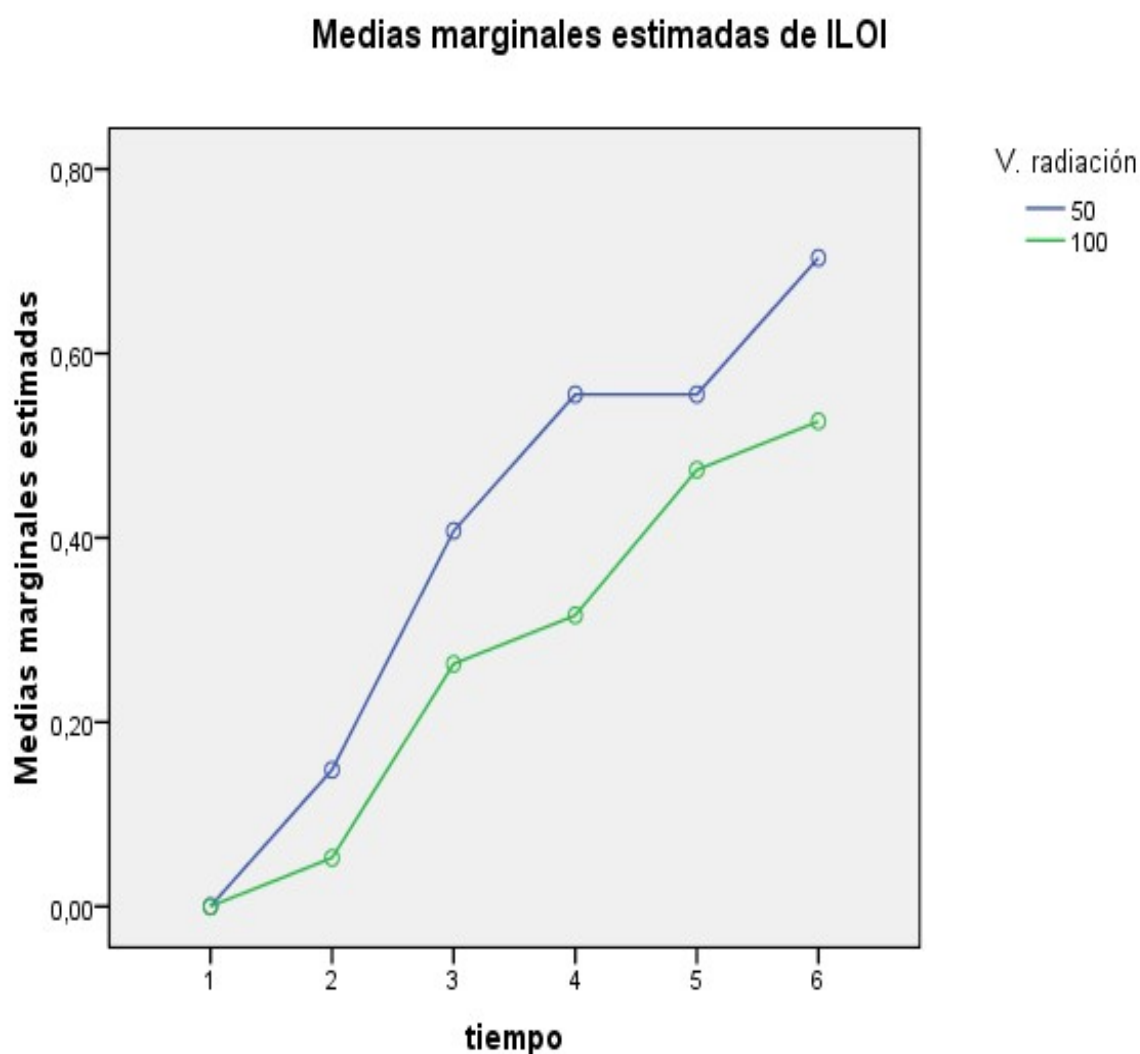


ILOIb-VOLUMEN DE RADIACIÓN: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en lengua con la variable cualitativa de volumen de radiación (50% y 100%) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento del volumen de radiación del ILOIb a lo largo del estudio ($p=0,612$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOIb a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre los distintos volúmenes de radiación ($p=0,153$).

Gráficos de perfil

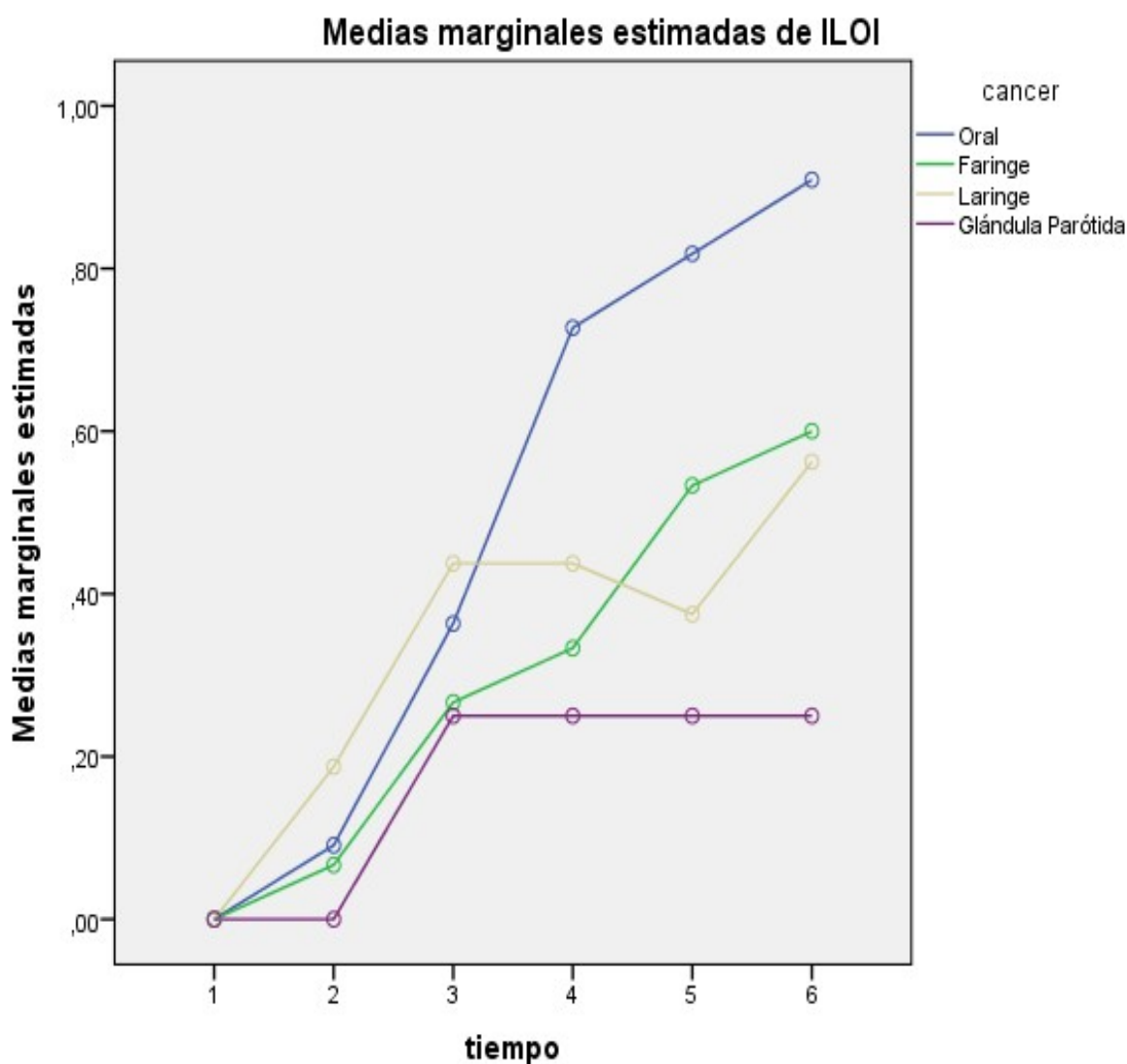


ILOIb-LOCALIZACIÓN CÁNCER-CAMPO RADIACIÓN: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en lengua con la variable cualitativa tipo de cáncer (1-oral, 2-faringe, 3-laringe, 4-parótida) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento cáncer del ILOIb a lo largo del estudio ($p=0,138$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOIb a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre las distintas localizaciones de cáncer ($p=0,208$).

Gráficos de perfil

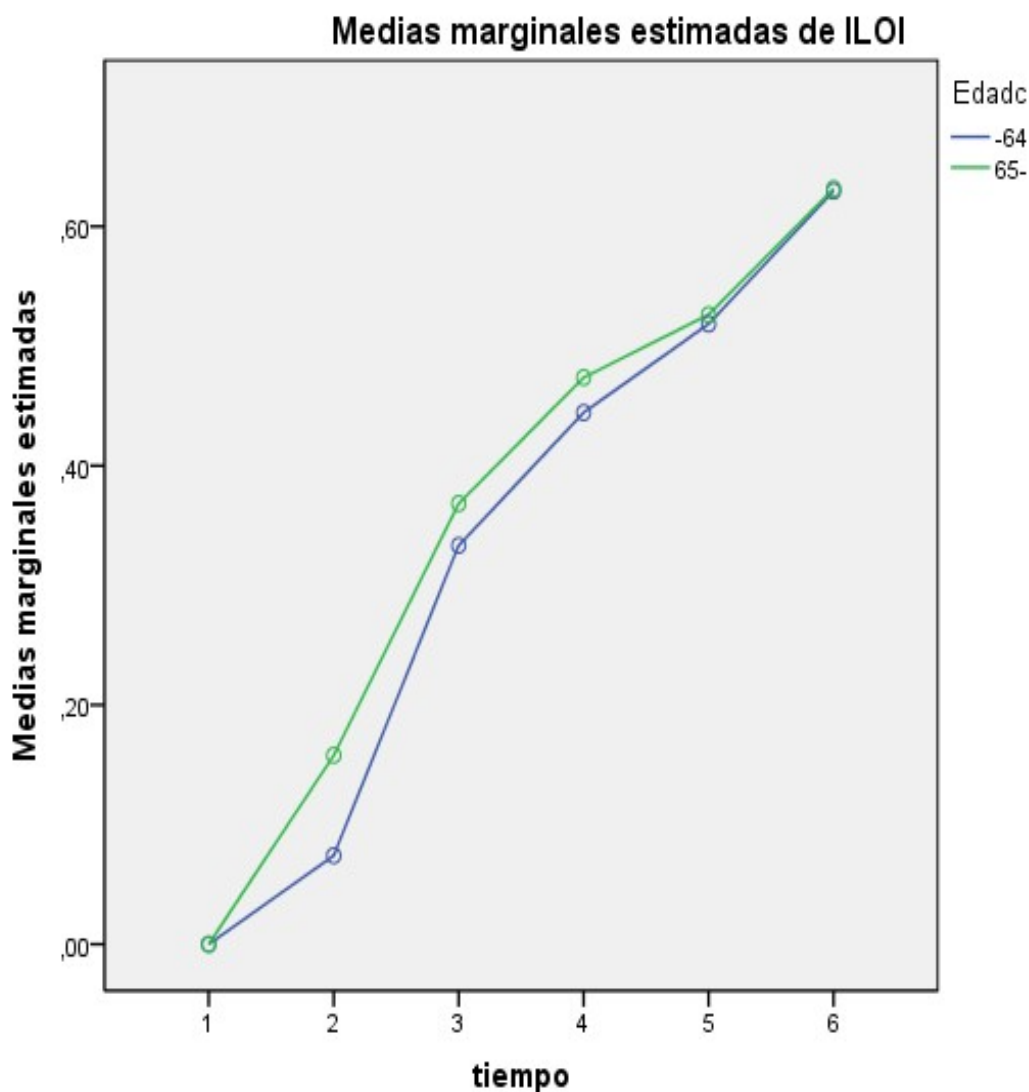


ILOIb-EDAD: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en lengua con la variable cuantitativa (0-menor de 64 años, 1-mayor de 64 años) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de la edad del ILOIb a lo largo del estudio ($p=0,98$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOIb a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre los distintos grupos de edad ($p=0,763$).

Gráficos de perfil

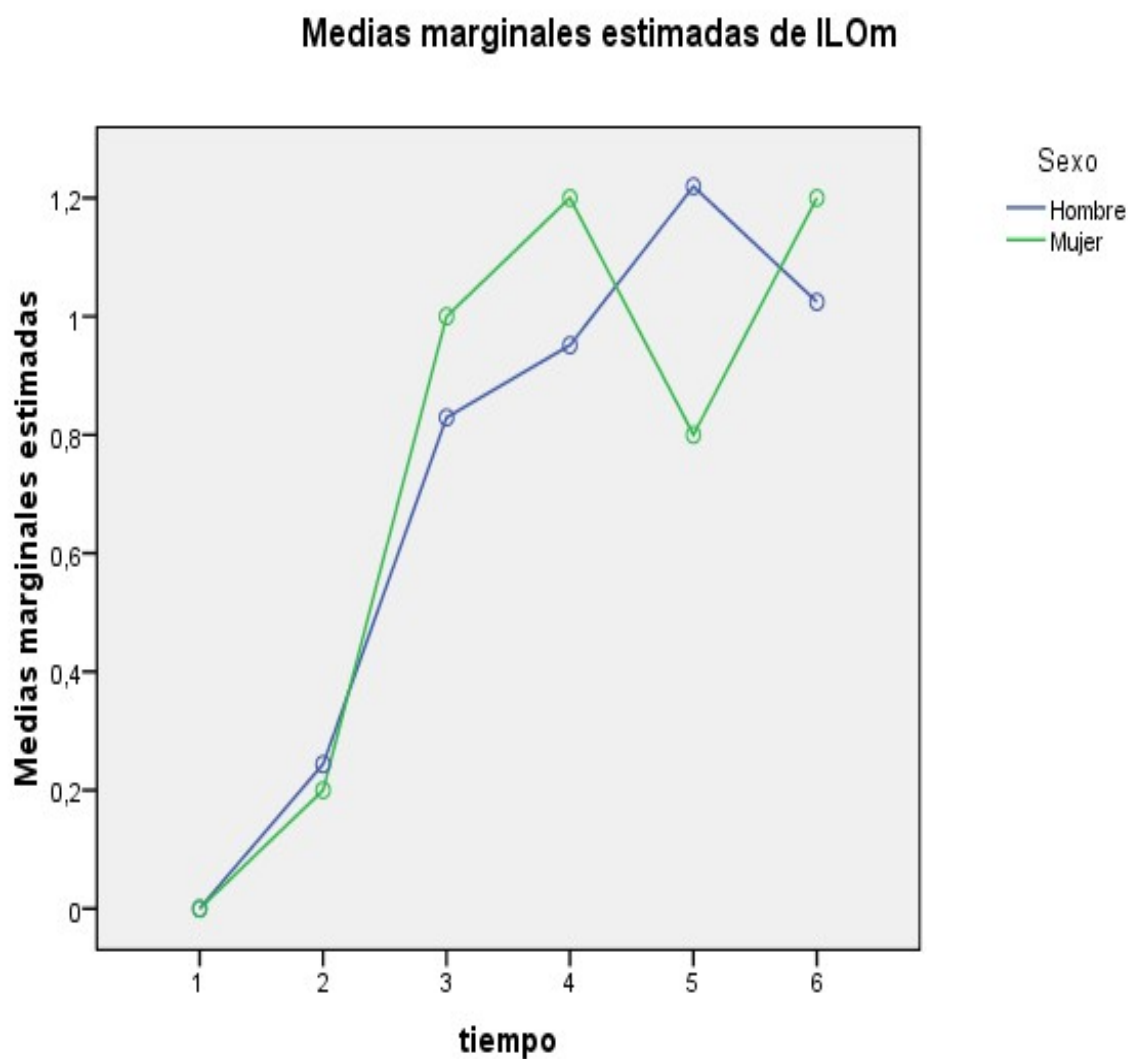


ILOm-SEXO: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en mucosa yugal con la variable cualitativa sexo (hombre-0, mujer-1) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de hombres y mujeres del ILOm a lo largo del estudio ($p=0,796$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOm a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre hombres y mujeres ($p=0,943$).

Gráficos de perfil

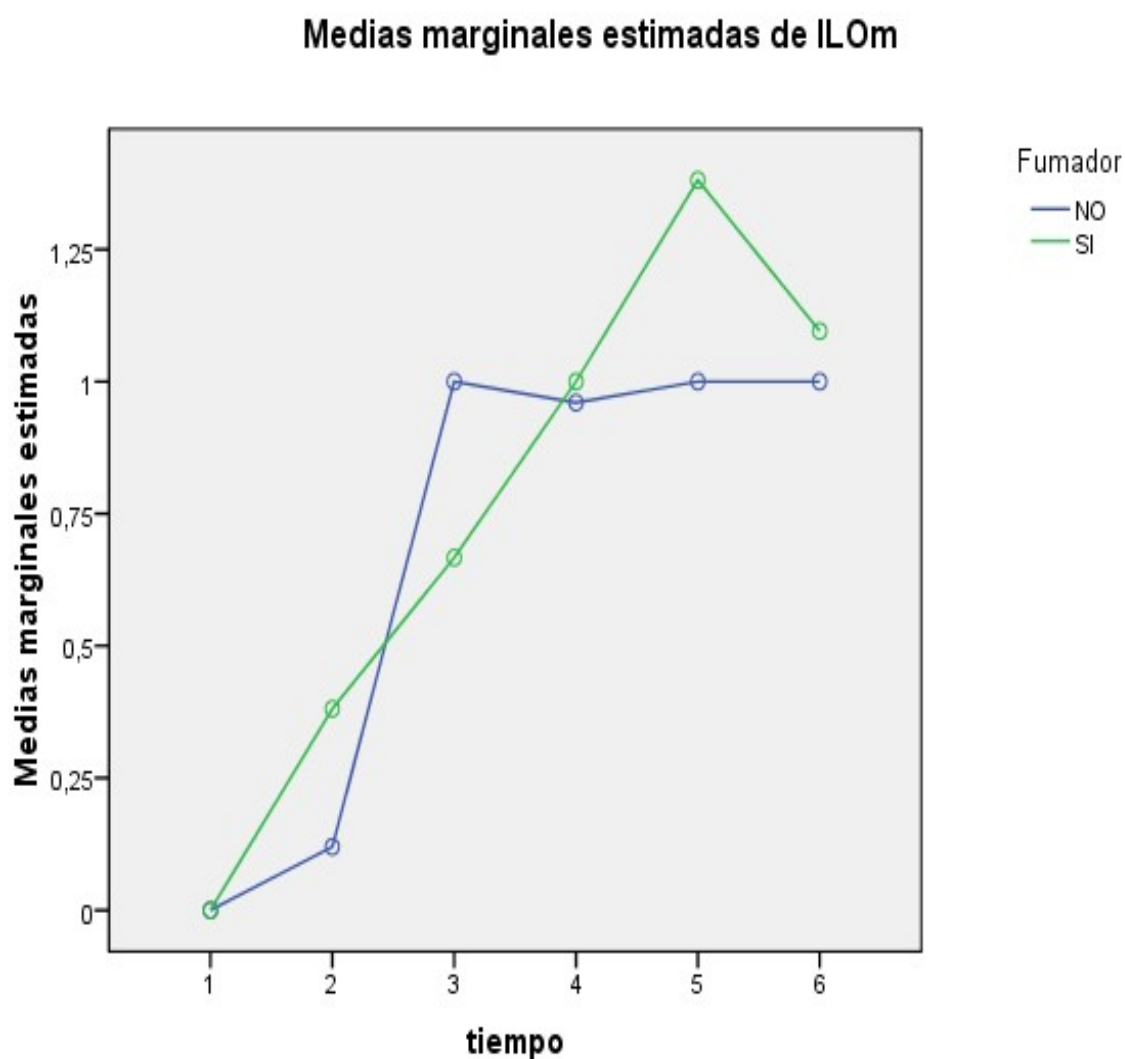


ILOm-FUMADOR: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en mucosa yugal con la variable cualitativa fumador (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de fumadores y no fumadores del ILOm a lo largo del estudio ($p=0,382$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOm a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre fumadores y no fumadores ($p=0,702$).

Gráficos de perfil

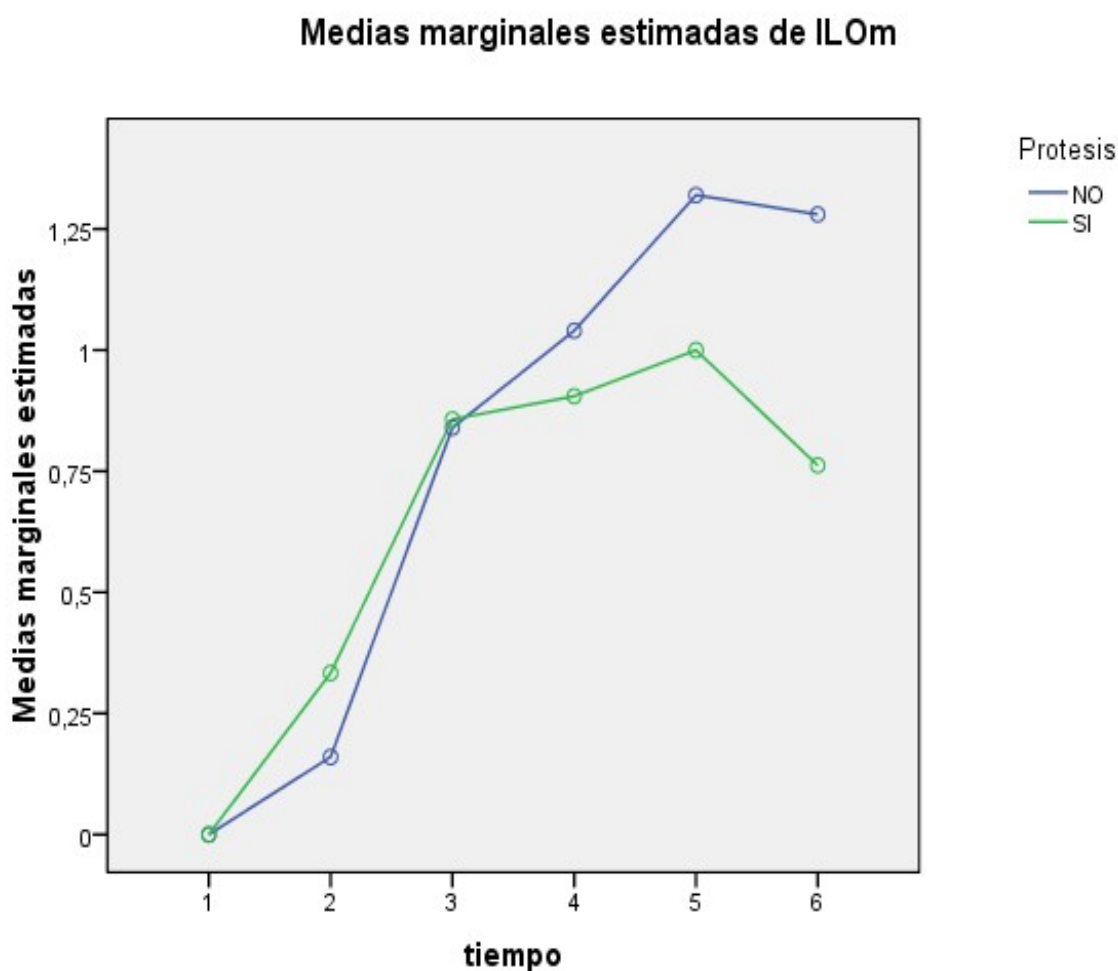


ILOm-PRÓTESIS: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en mucosa yugal con la variable cualitativa portador de prótesis (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de portadores de prótesis y no portadores del ILOm a lo largo del estudio ($p=0,357$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOm a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre portadores de prótesis y no portadores ($p=0,498$).

Gráficos de perfil

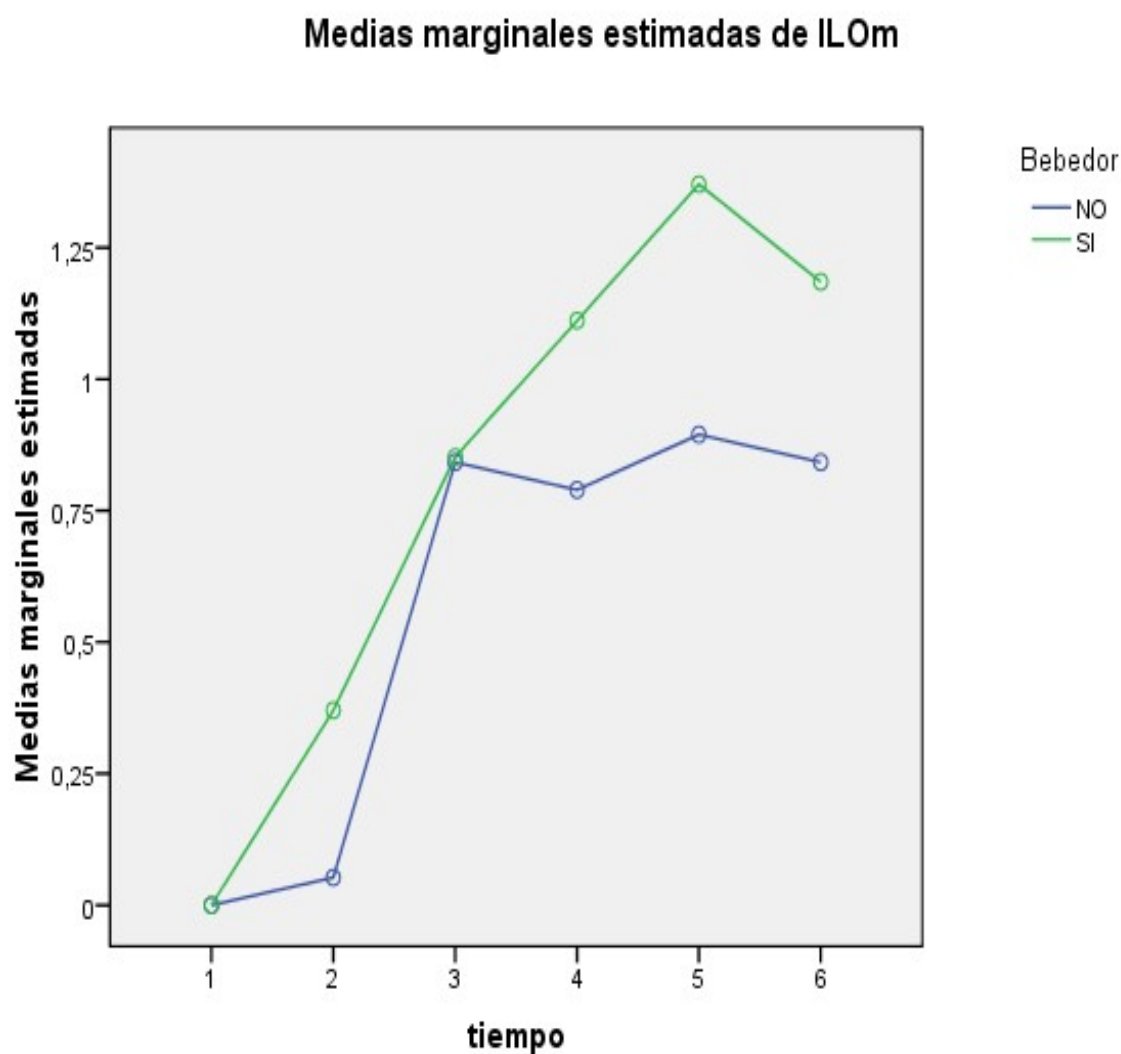


ILOm-BEBEDOR: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en mucosa yugal con la variable cualitativa bebedor (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de bebedores y no bebedores del ILOm a lo largo del estudio ($p=0,625$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOm a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre bebedores y no bebedores ($p=0,207$).

Gráficos de perfil

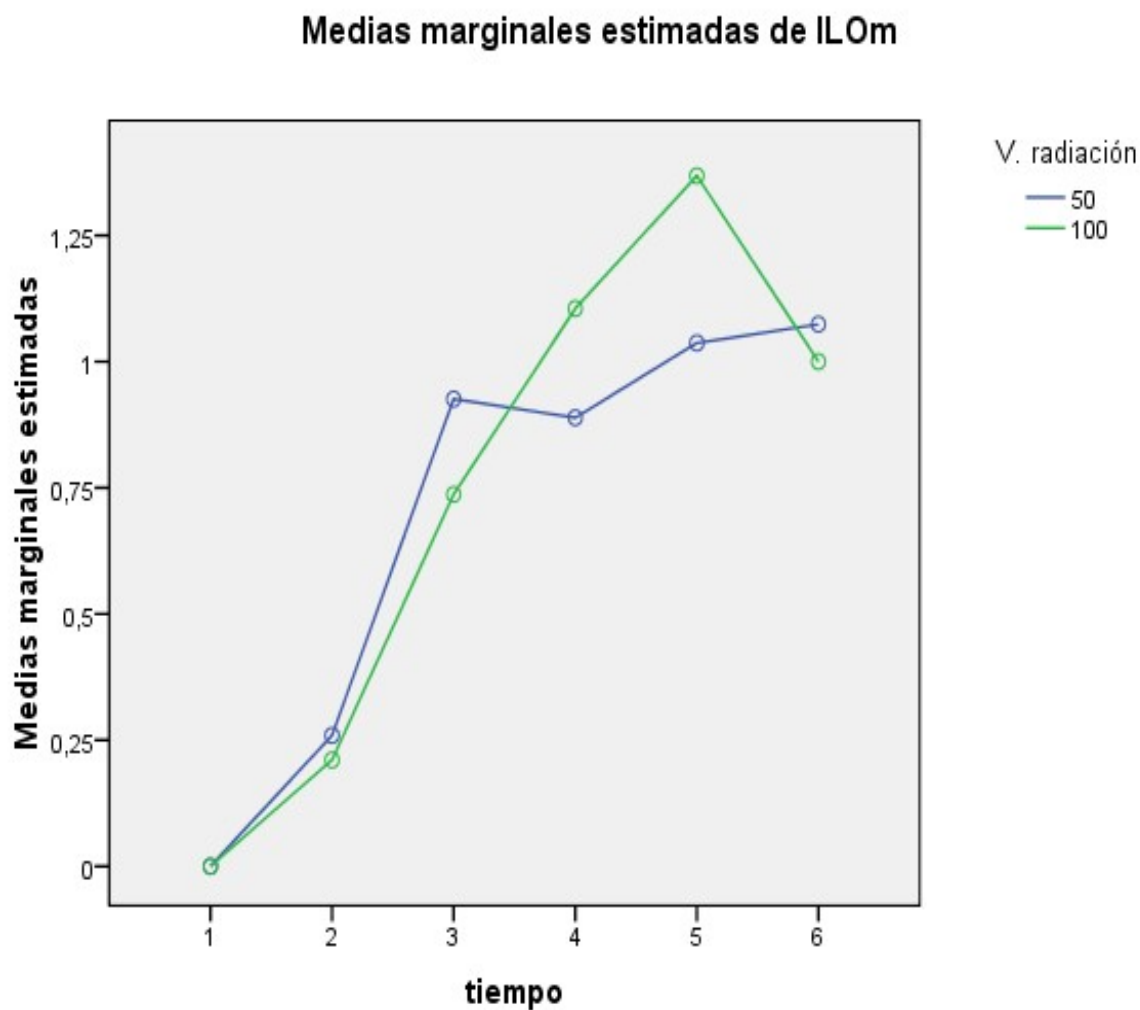


ILOm-VOLUMEN DE RADIACIÓN: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en mucosa yugal con la variable cualitativa volumen de radiación(50% y 100%) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento del volumen de radiación de ILOm a lo largo del estudio ($p=0,622$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOm a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre los distintos volúmenes de radiación ($p=0,841$).

Gráficos de perfil

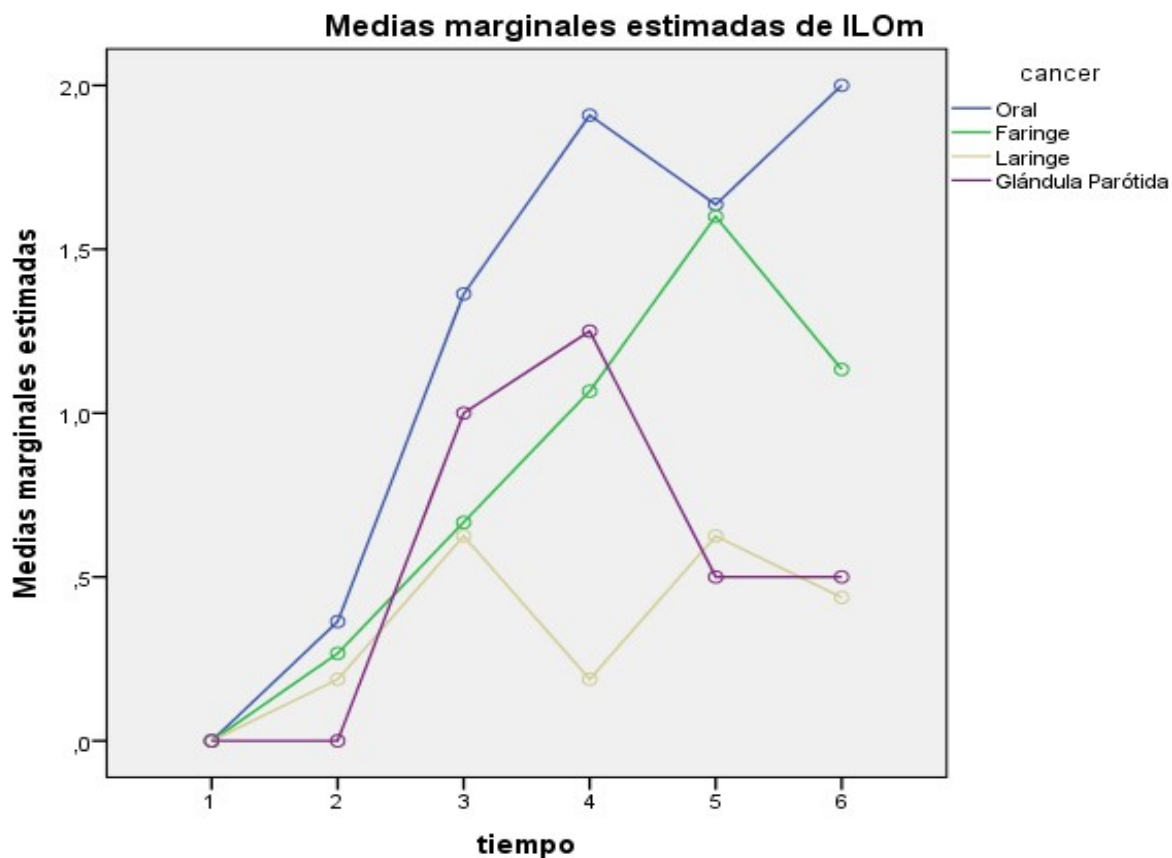


ILOm-LOCALIZACIÓN CÁNCER-CAMPO RADIACIÓN: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en mucosa yugal con la variable cualitativa tipo de cáncer (1-oral, 2-faringe, 3-laringe, 4-parótida) a lo largo del estudio.

Resultados:

- Existen diferencias significativas en el comportamiento de cáncer oral, faríngeo, laríngeo y parotídeo del ILOm a lo largo del estudio ($p=0,004$).
- Existe una evolución significativa de ILOm a lo largo del tiempo tanto del cáncer oral ($p<0,001$) como el de faringe ($p<0,001$) y no en el de laringe ($p=0,101$) ni parótida ($p=0,258$).
- Existen diferencias significativas en ILOm3 ($p<0,001$) entre cáncer oral (1,83) y laríngeo (0,18). En ILOm4 ($p=0,001$) entre cáncer faríngeo (0,65) y laríngeo (0,44) En ILOm5 ($p=0,001$) entre cáncer oral (2) y laríngeo (0,44). No existen diferencias significativas en ningún otro tiempo.

Gráficos de perfil

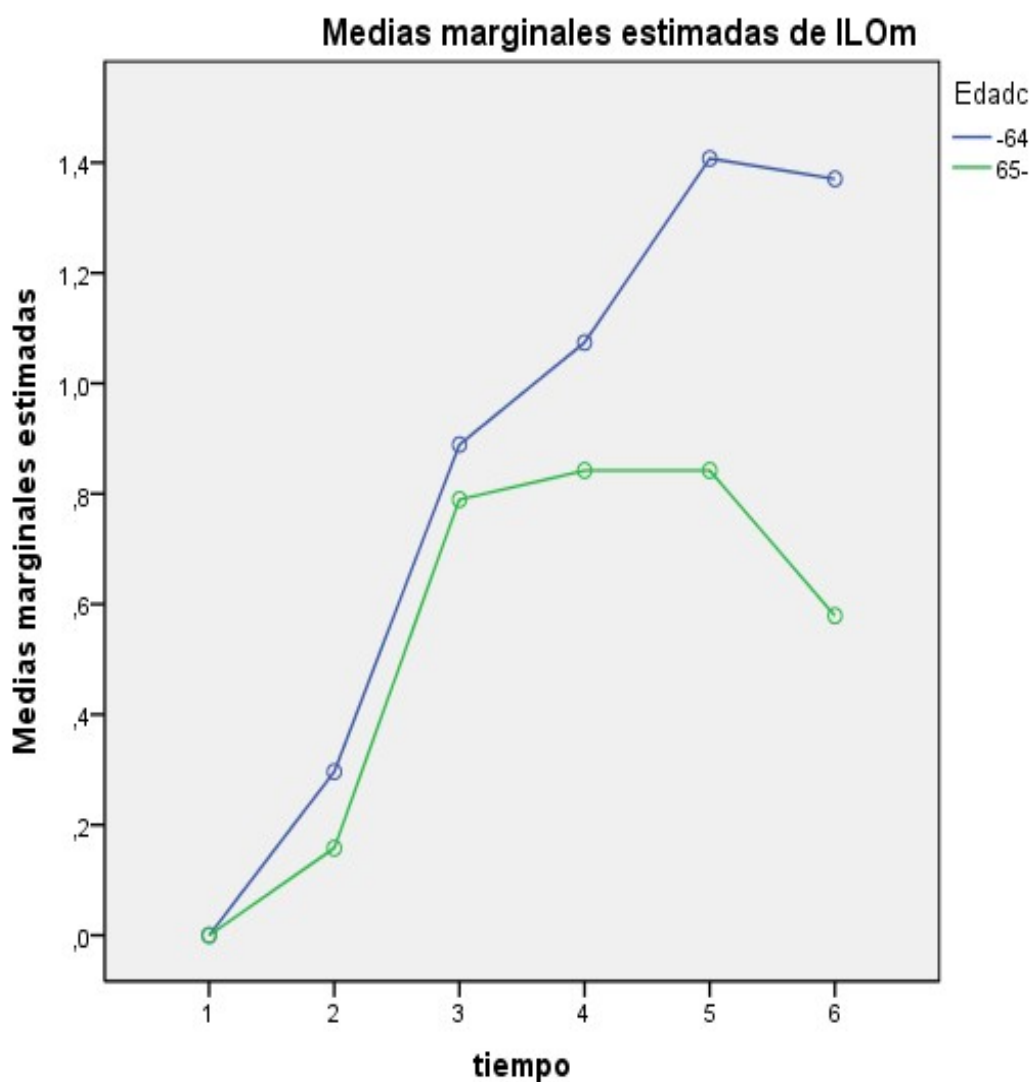


ILOm-EDAD: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en mucosa yugal con la variable cuantitativa edad (0-menor de 64 años, 1-mayor de 64 años) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de la edad del ILOm a lo largo del estudio ($p=0,177$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOm a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre los distintos grupos de edad ($p=0,114$).

Gráficos de perfil

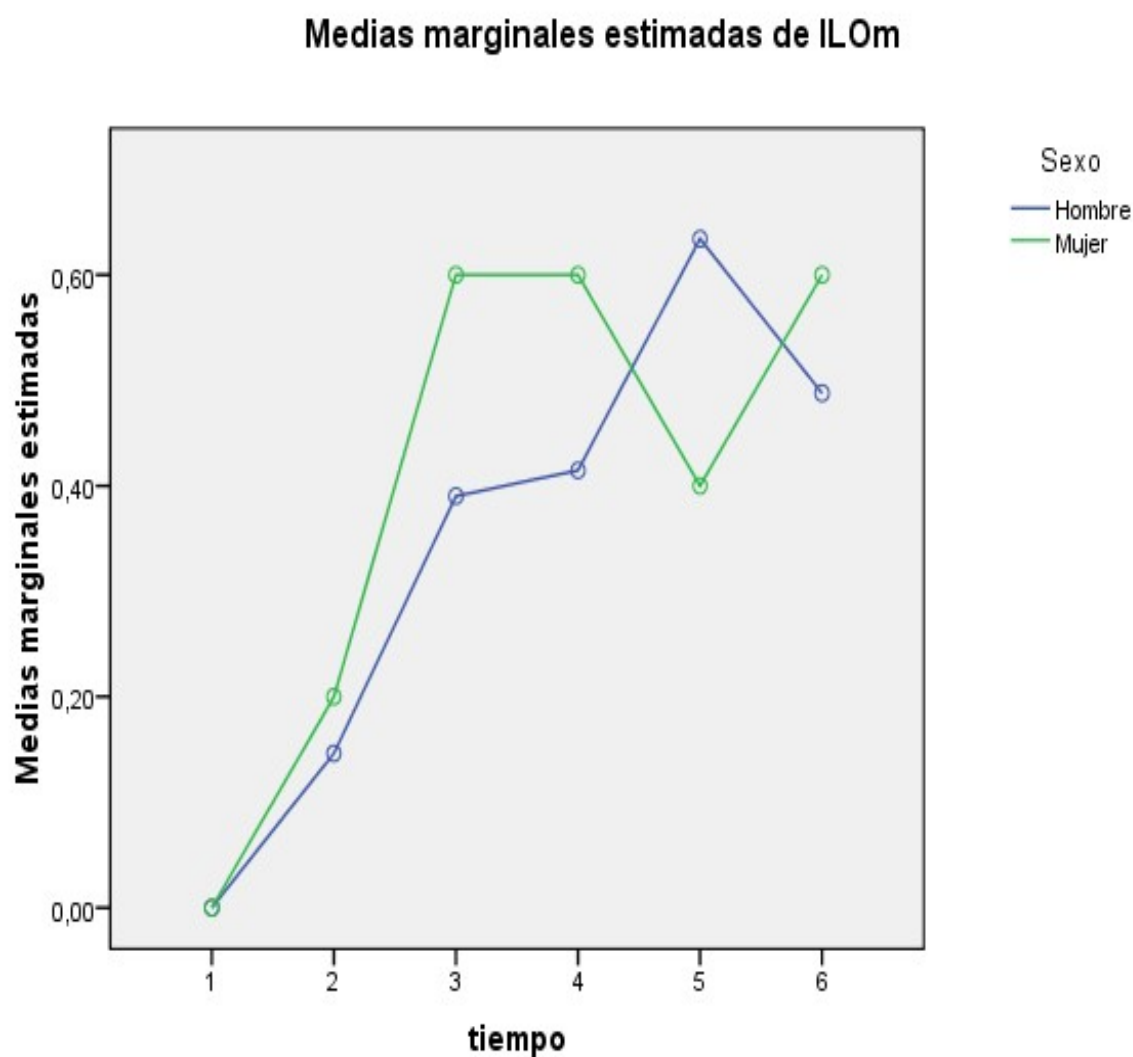


ILOmb-SEXO: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en mucosa yugal con la variable cualitativa sexo (0-hombre, 1-mujer) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de hombres y mujeres del ILOmb a lo largo del estudio ($p=0,502$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOmb a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre hombres y mujeres ($p=0,673$).

Gráficos de perfil

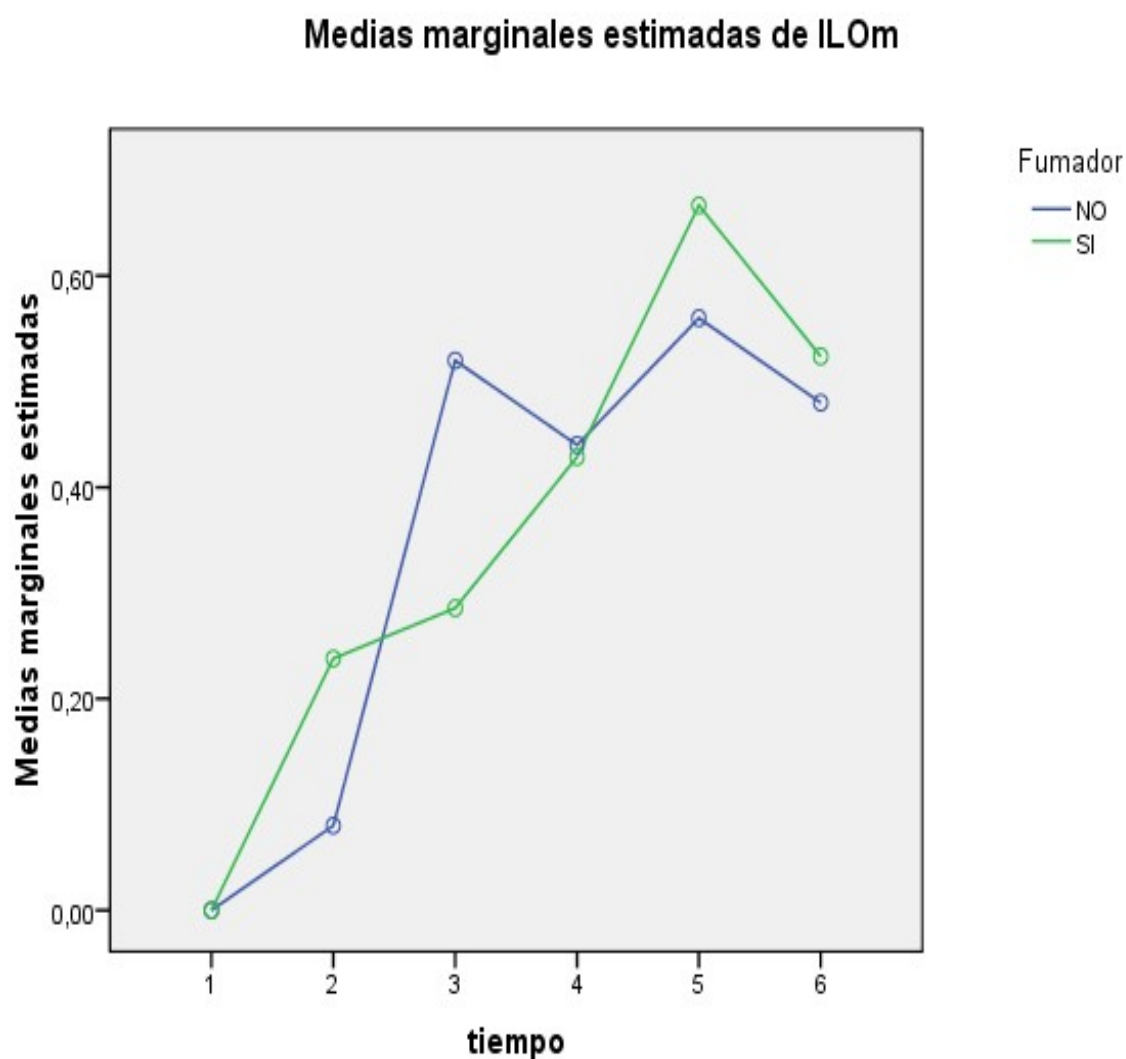


ILOmb-FUMADOR: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en mucosa yugal con la variable cualitativa fumador (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de fumadores y no fumadores del ILOmb a lo largo del estudio ($p=0,198$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOmb a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre fumadores y no fumadores ($p=0,897$).

Gráficos de perfil

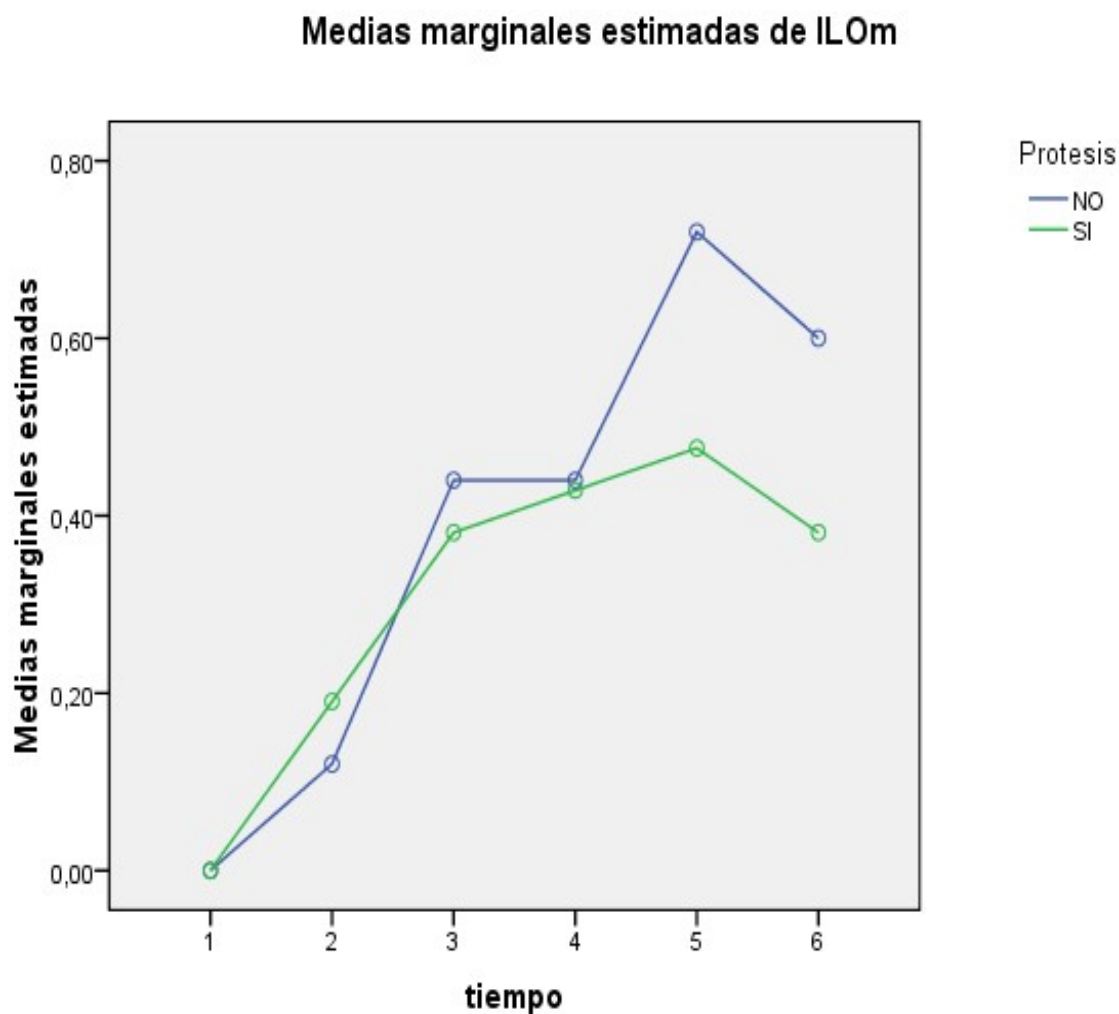


ILOmb-PRÓTESIS: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en mucosa yugal con la variable cualitativa portador de prótesis (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de portadores de prótesis y no portadores del ILOmb a lo largo del estudio ($p=0,265$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOmb a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre los portadores de prótesis y los no portadores ($p=0,337$).

Gráficos de perfil

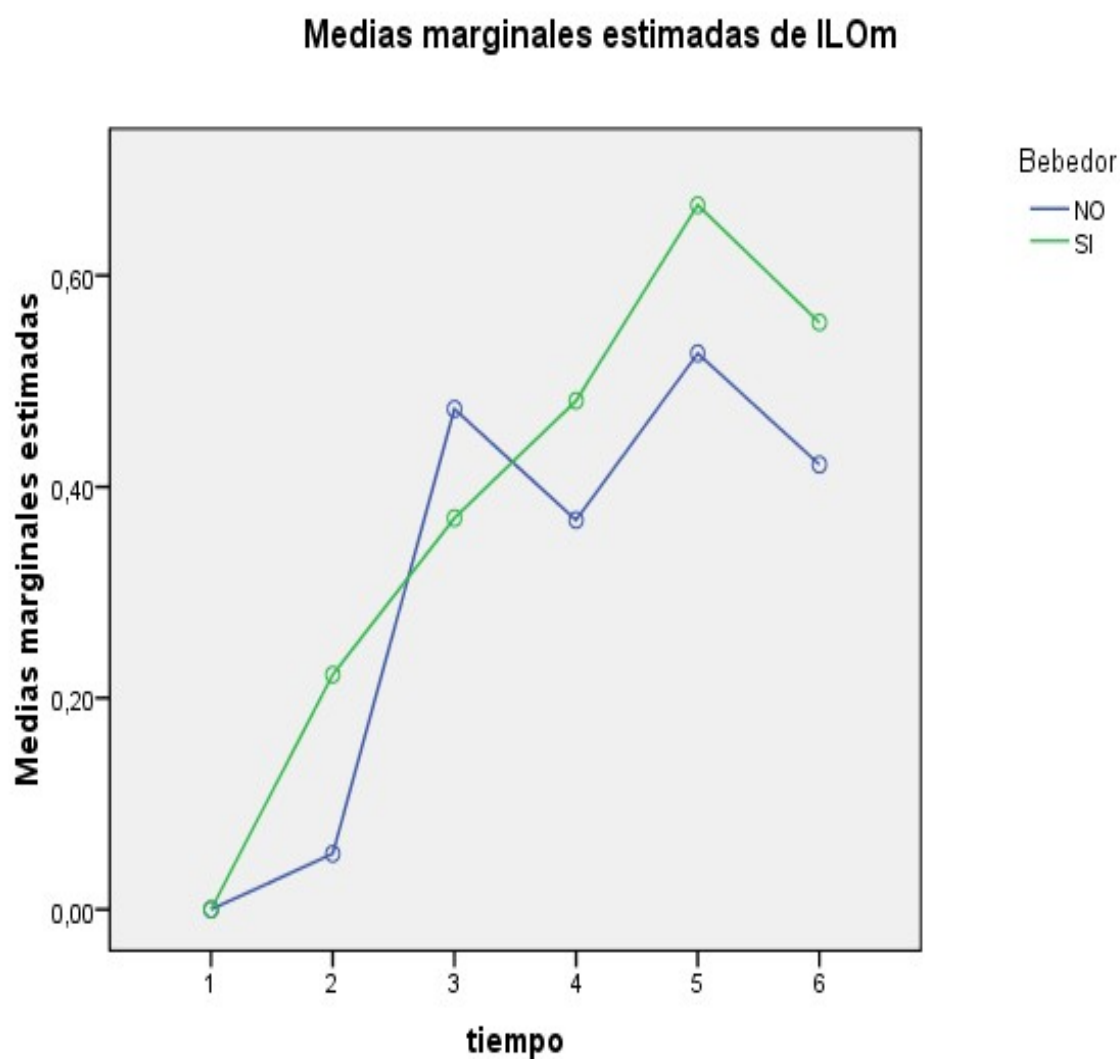


ILOmb-BEBEDOR: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en mucosa yugal con la variable cualitativa bebedor (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de bebedores y no bebedores del ILOmb a lo largo del estudio ($p=0,470$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOmb a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre bebedores y no bebedores ($p=0,352$).

Gráficos de perfil

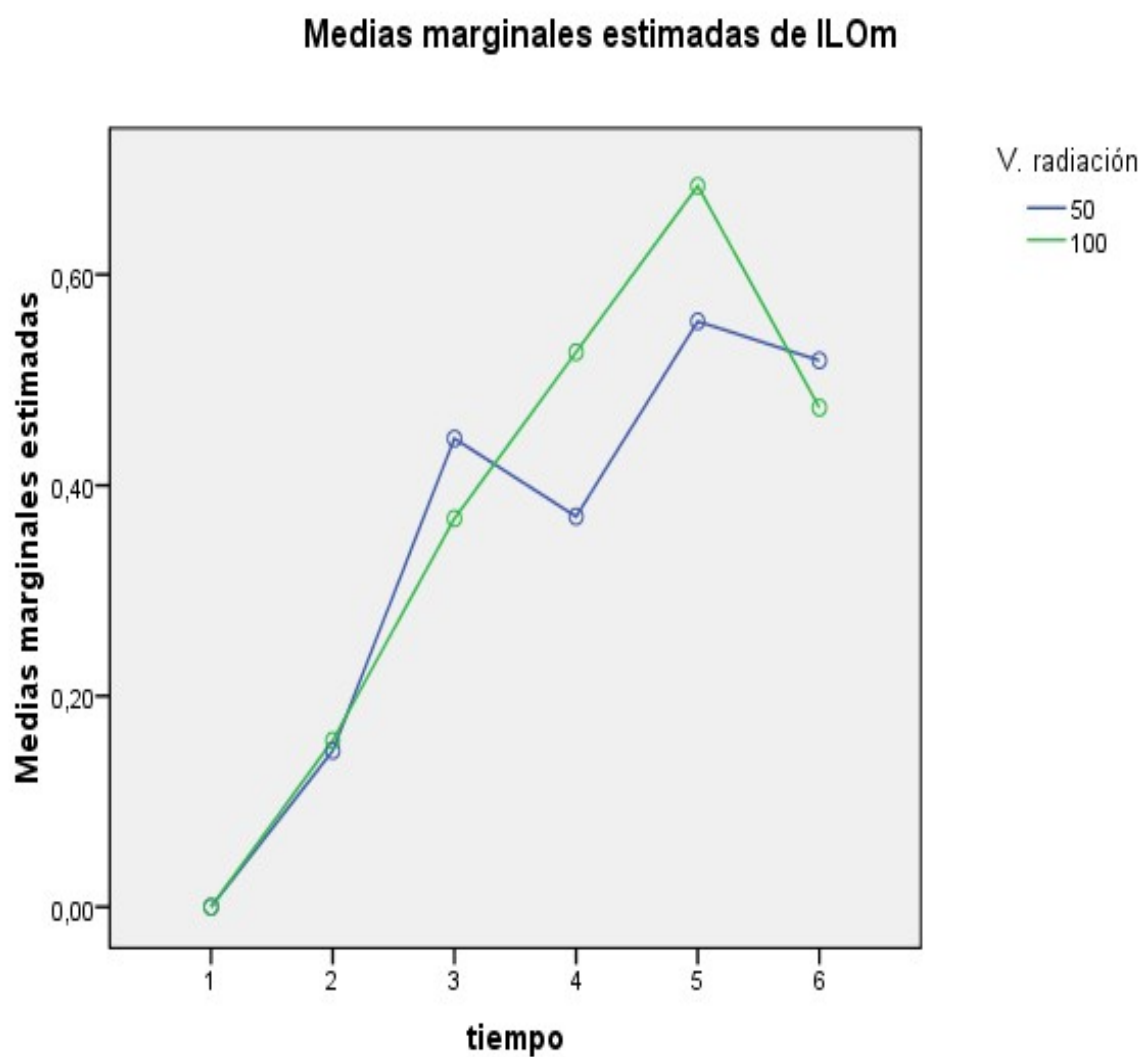


ILOmb-VOLUMEN DE RADIACIÓN: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en mucosa yugal con la variable cualitativa de volumen de radiación (50% y 100%) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de volumen de radiación del ILOmb a lo largo del estudio ($p=0,590$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOmb a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre los distintos volúmenes de radiación ($p=0,723$).

Gráficos de perfil

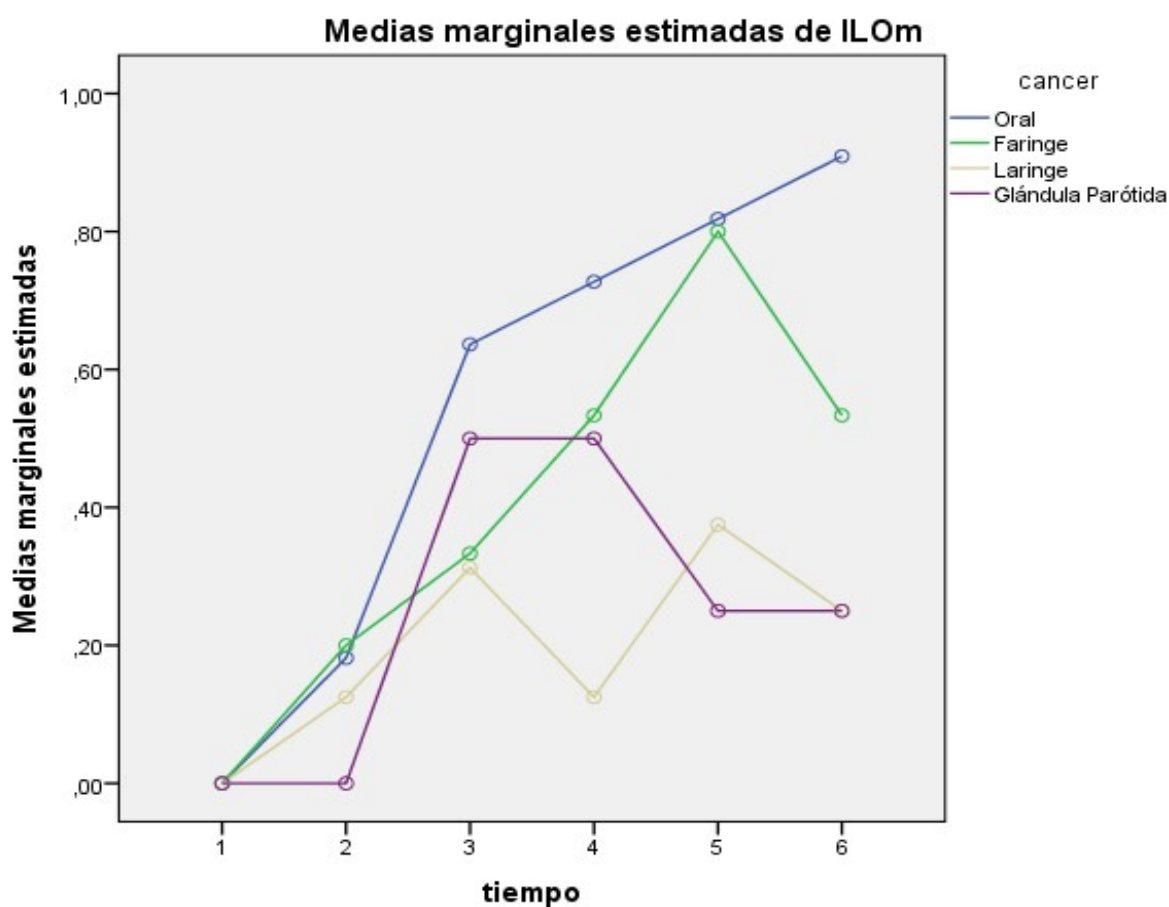


ILOmb-LOCALIZACIÓN CÁNCER-CAMPO RADIACIÓN: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en mucosa yugal con la variable cualitativa tipo de cáncer (1-oral, 2-faringe, 3-laringe, 4-parótida) a lo largo del estudio.

Resultados:

- Existen diferencias significativas en el comportamiento cáncer oral, faríngeo , laríngeo y parotídeo del ILOmb a lo largo del estudio ($p=0,027$).
- Existe una evolución significativa de ILOmb a lo largo del tiempo tanto del cáncer oral ($p<0,001$) como el de faringe ($p<0,001$). En laringe ($p=0,98$) y en parótida ($p=0,246$) no existen diferencias significativas.
- Existen diferencias significativas ILOmb3 ($p=0,003$) entre cáncer oral (0,75) y laríngeo (0,12) y entre laríngeo (0,12) y faríngeo (0,56) y en ILOmb5 (0,004) entre cáncer oral (0,9091) y laríngeo (0,25). No existen diferencias significativas en ningún otro tiempo.

Gráficos de perfil

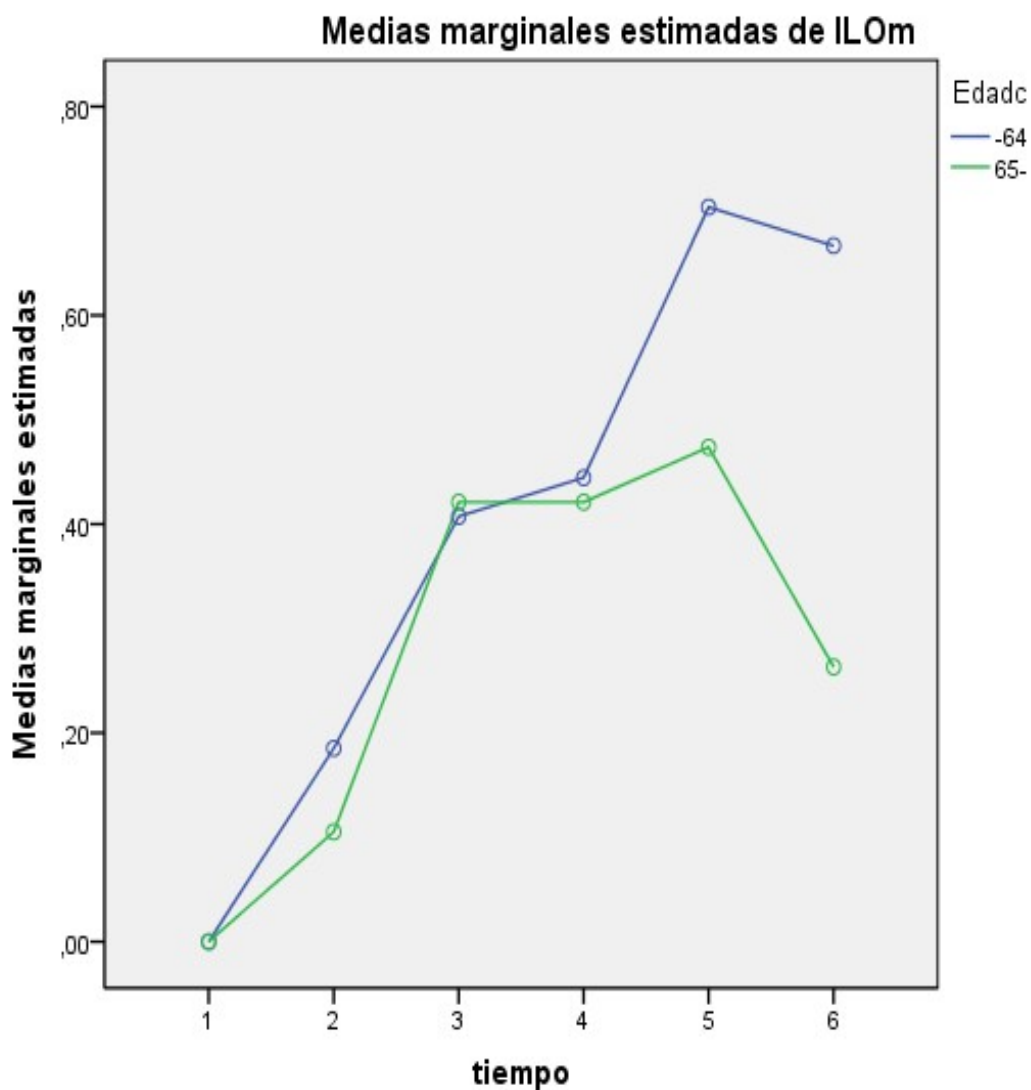


ILOmb-EDAD: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en mucosa yugal con la variable cuantitativa edad (0-menor de 64 años, 1-mayor de 64 años) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de la edad del ILOmb a lo largo del estudio ($p=0,073$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOmb a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre los distintos grupos de edad ($p=0,135$).

Gráficos de perfil

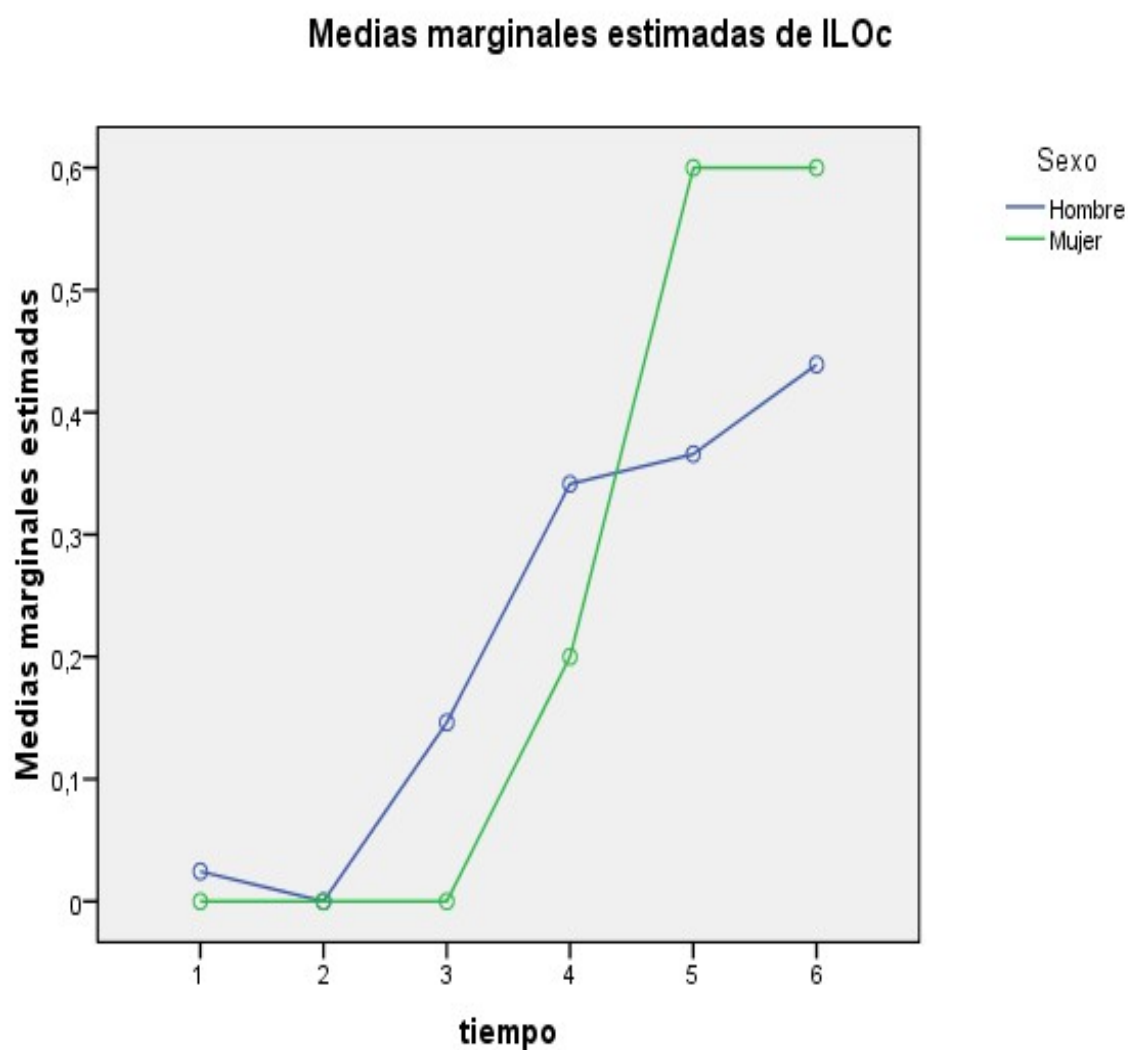


ILOc-SEXO: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en comisura con la variable cualitativa sexo (hombre-0, mujer-1) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de hombres y mujeres del ILOc a lo largo del estudio ($p=0,737$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOc a lo largo del tiempo ($p=0,048$).
- No existen diferencias significativas entre hombres y mujeres ($p=0,946$).

Gráficos de perfil

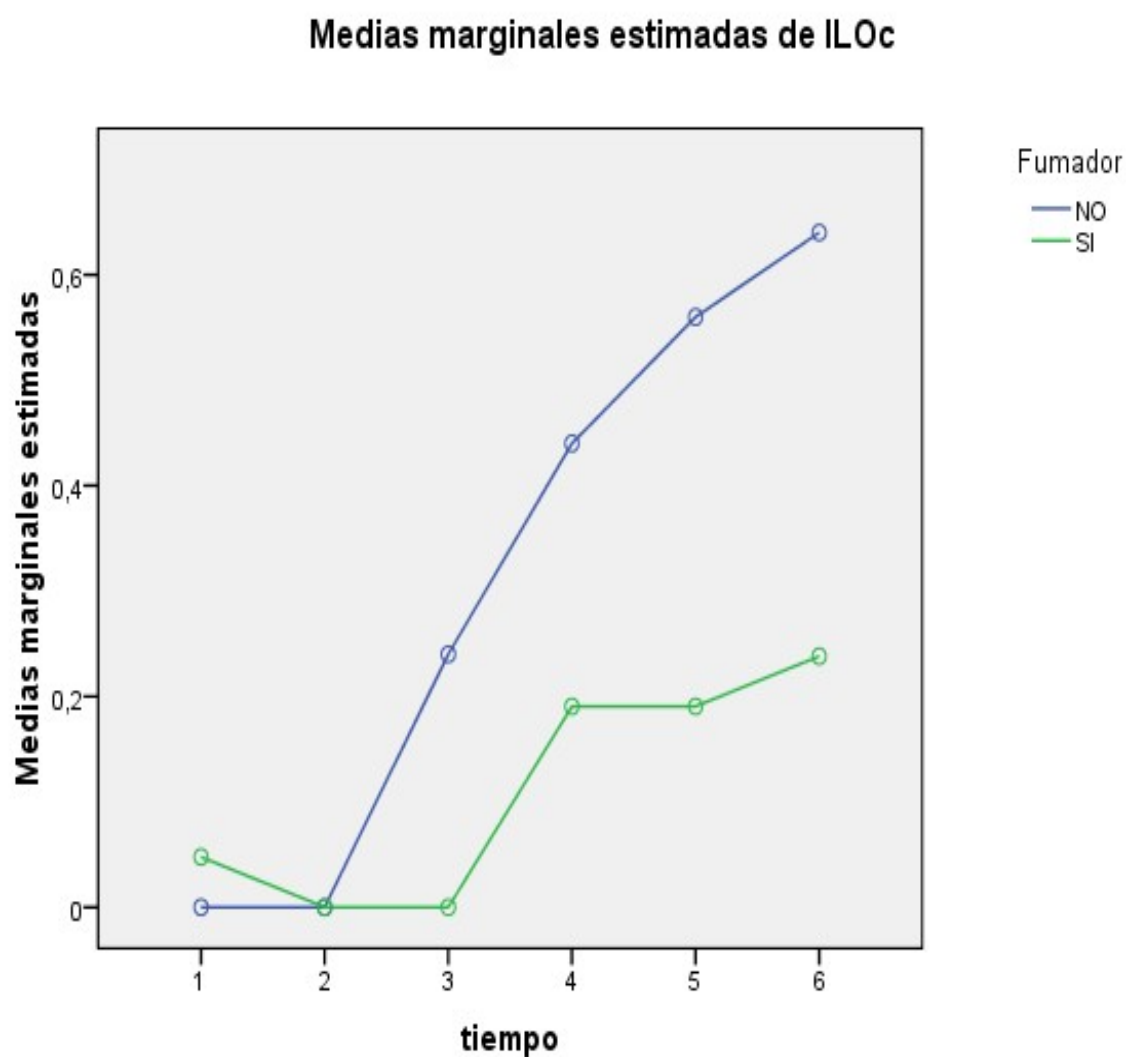


ILOc-FUMADOR: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en comisura con la variable cualitativa fumador (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de fumadores y no fumadores del ILOc a lo largo del estudio ($p=0,290$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOc a lo largo del tiempo ($p=0,006$).
- No existen diferencias significativa entre fumadores y no fumadores ($p=0,110$).

Gráficos de perfil

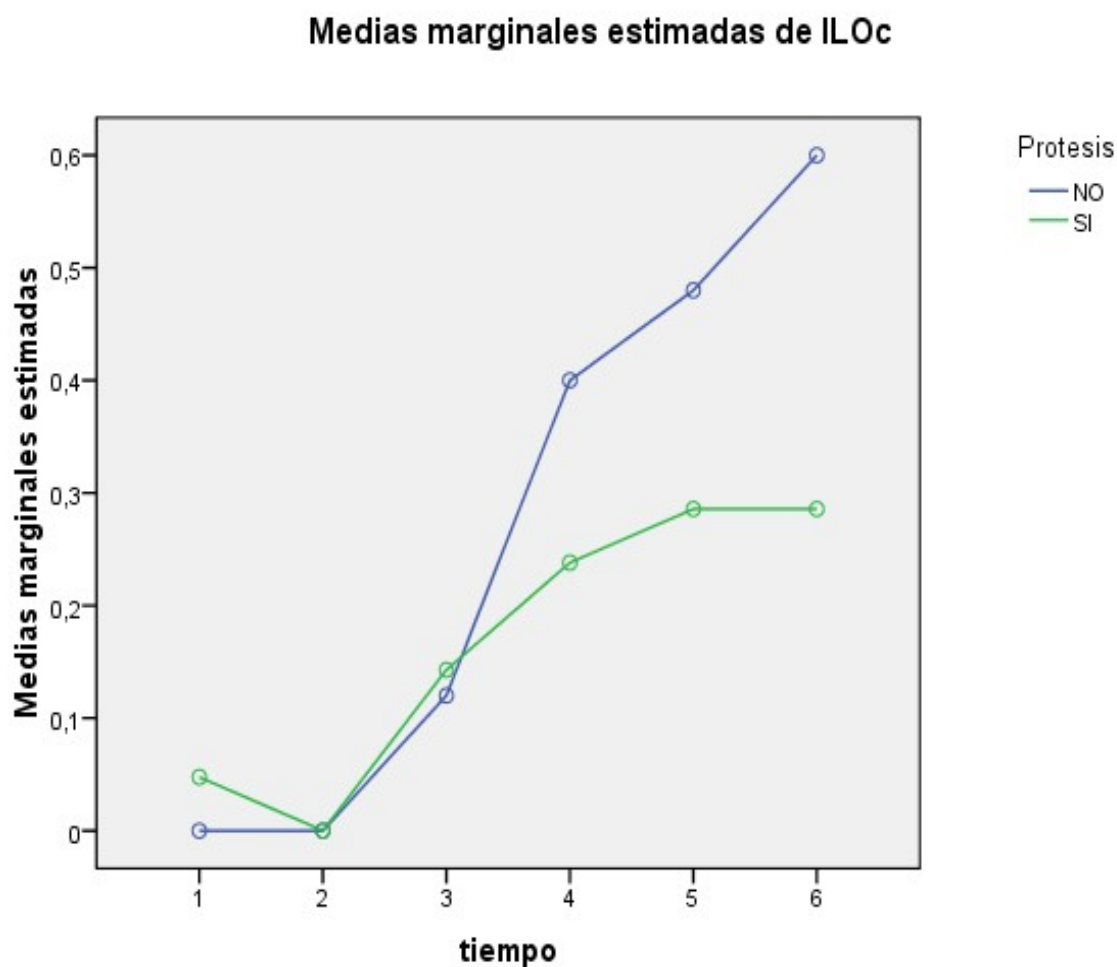


ILOc-PRÓTESIS: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en comisura con la variable cualitativa portador de prótesis (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de portadores de prótesis y no portadores del ILOc a lo largo del estudio ($p=0,487$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOc a lo largo del tiempo ($p=0,006$).
- No existen diferencias significativas entre portadores de prótesis y no portadores ($p=0,434$).

Gráficos de perfil

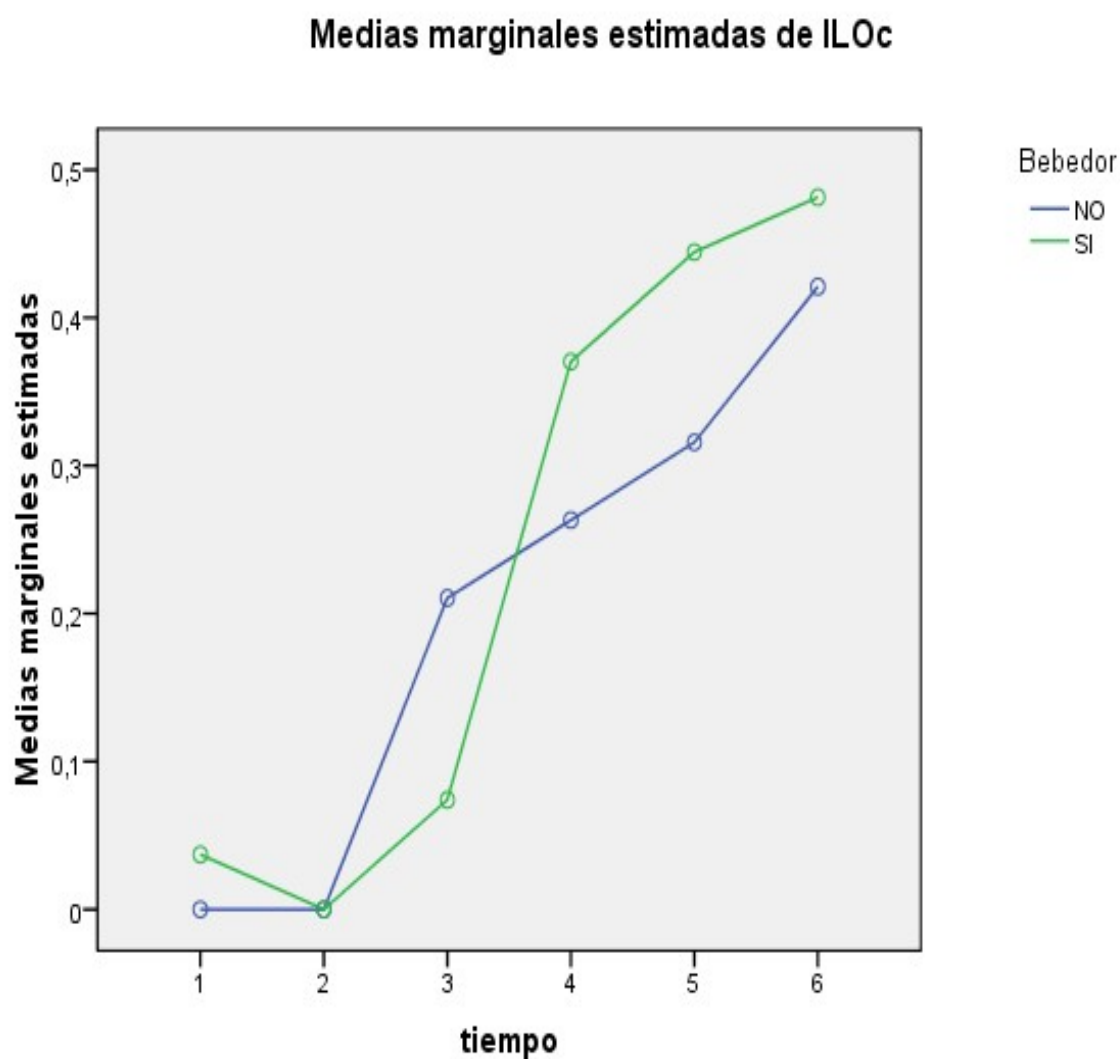


ILOc-BEBEDOR: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en comisura con la variable cualitativa bebedor (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de bebedores y no bebedores del ILOc a lo largo del estudio ($p=0,754$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOc a lo largo del tiempo ($p=0,006$).
- No existen diferencias significativas entre bebedores y no bebedores ($p=0,800$).

Gráficos de perfil

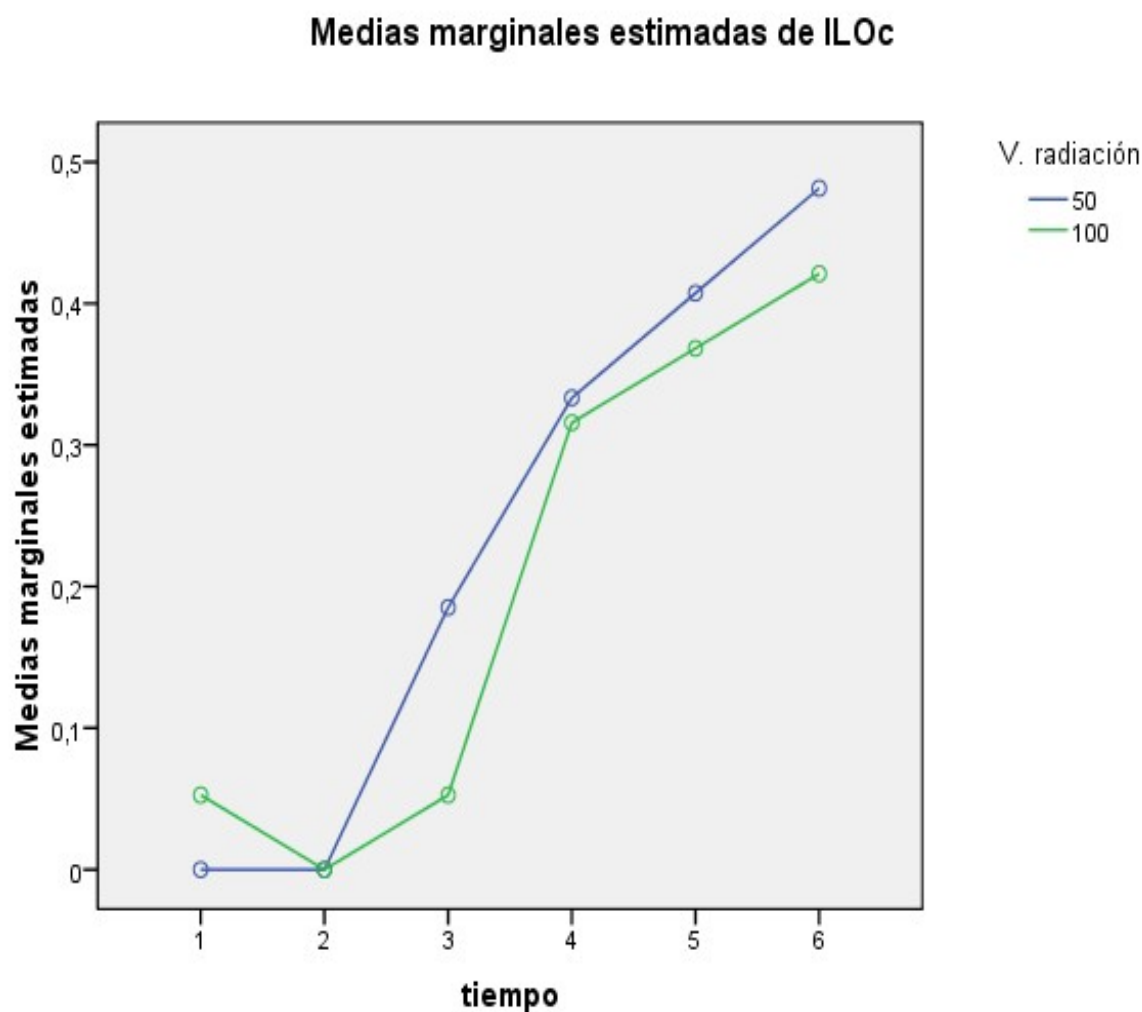


ILOc-VOLUMEN DE RADIACIÓN: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en comisura con la variable cualitativa de volumen de radiación (50% y 100%) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de volumen de radiación del ILOc a lo largo del estudio ($p=0,893$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOc a lo largo del tiempo ($p=0,006$).
- No existen diferencias significativas entre los distintos volúmenes de radiación ($p=0,800$).

Gráficos de perfil

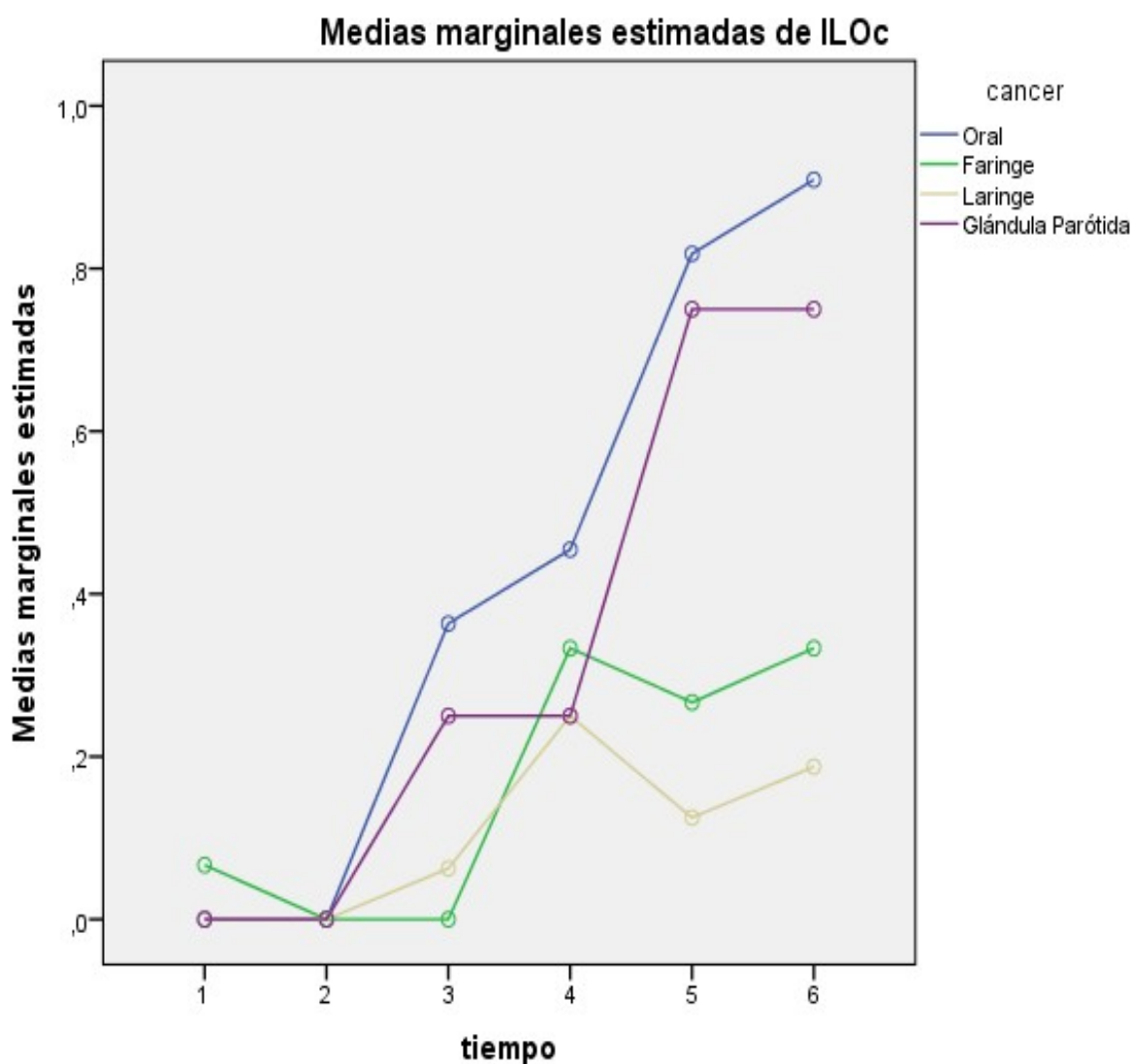


ILOc-LOCALIZACIÓN CÁNCER-CAMPO RADIACIÓN: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en comisura con la variable cualitativa tipo de cáncer (1-oral, 2-faringe, 3-laringe, 4-parótida) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento cáncer del ILOc a lo largo del estudio ($p=0,464$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOc a lo largo del tiempo ($p=0,003$).
- No existen diferencias significativas entre las distintas localizaciones de cáncer ($p=0,241$).

Gráficos de perfil

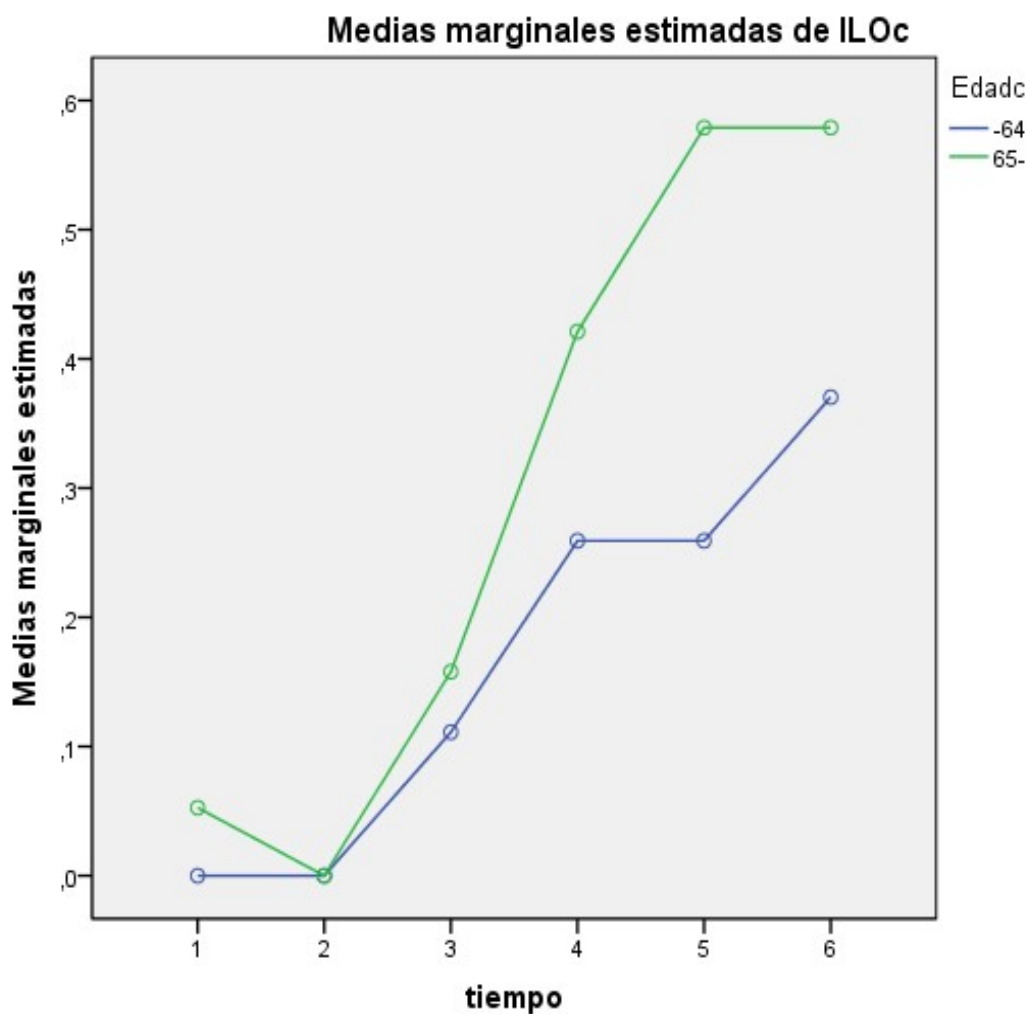


ILOc-EDAD: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral que se calcula sumando los valores de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0 ausente, 1 leve, 2 moderado, 3 grave) en comisura con la variable cuantitativa edad (0-menor de 64 años, 1-mayor de 64 años) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de la edad del ILOc a lo largo del estudio ($p=0,625$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOc a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre los distintos grupos de edad ($p=0,308$).

Gráficos de perfil

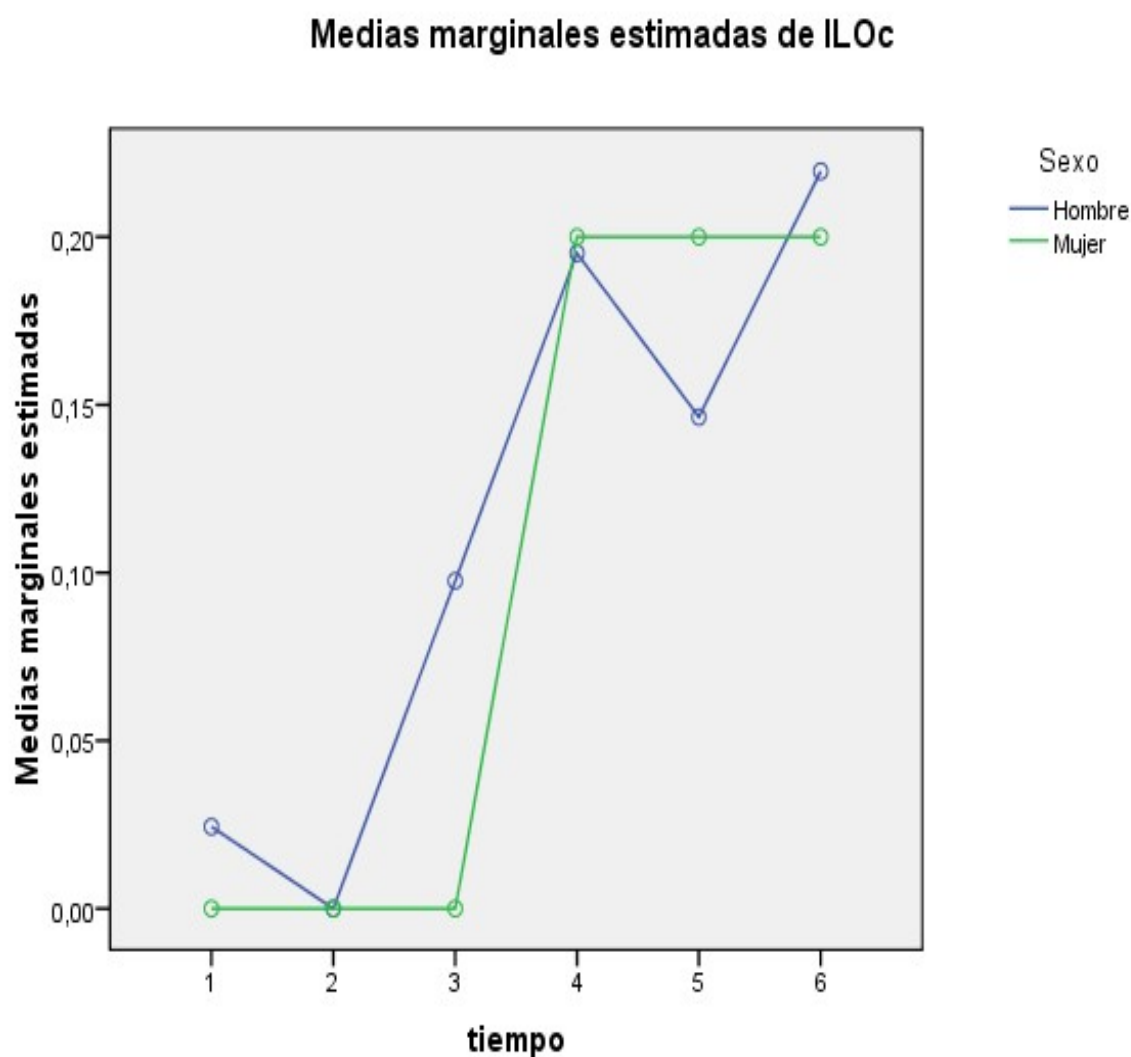


ILOcb-SEXO: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en comisura con la variable cualitativa sexo (0-hombre, 1-mujer) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de hombres y mujeres del ILOcb a lo largo del estudio ($p=0,948$).
- No existe una evolución significativa de ILOcb a lo largo del tiempo ($p=0,80$).
- No existen diferencias significativas entre hombres y mujeres ($p=0,875$).

Gráficos de perfil

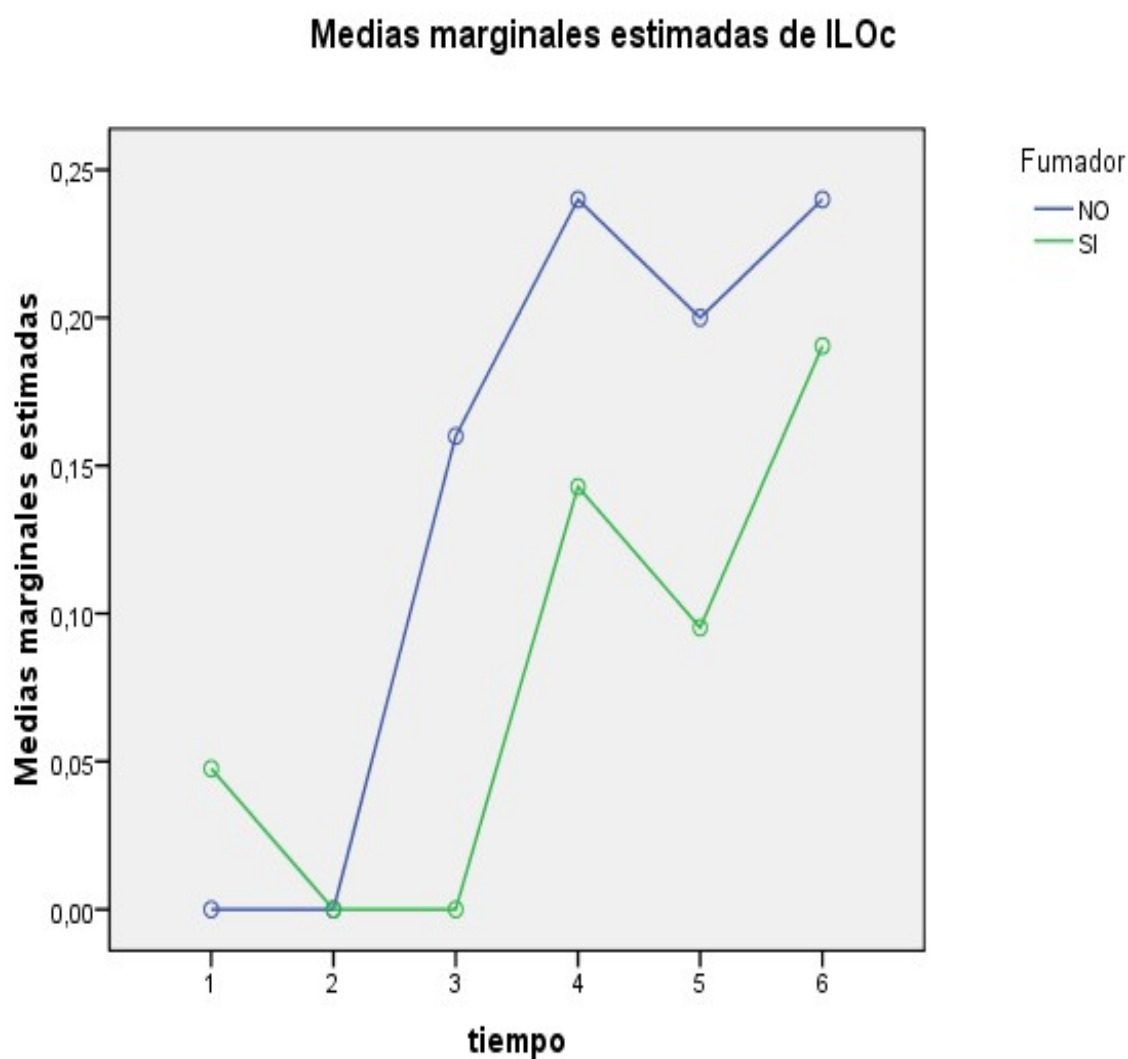


ILOcb-FUMADOR: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en comisura con la variable cualitativa fumador (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de fumadores y no fumadores del ILOcb a lo largo del estudio ($p=0,461$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOcb a lo largo del tiempo ($p=0,002$).
- No existen diferencias significativas entre fumadores y no fumadores ($p=0,267$).

Gráficos de perfil

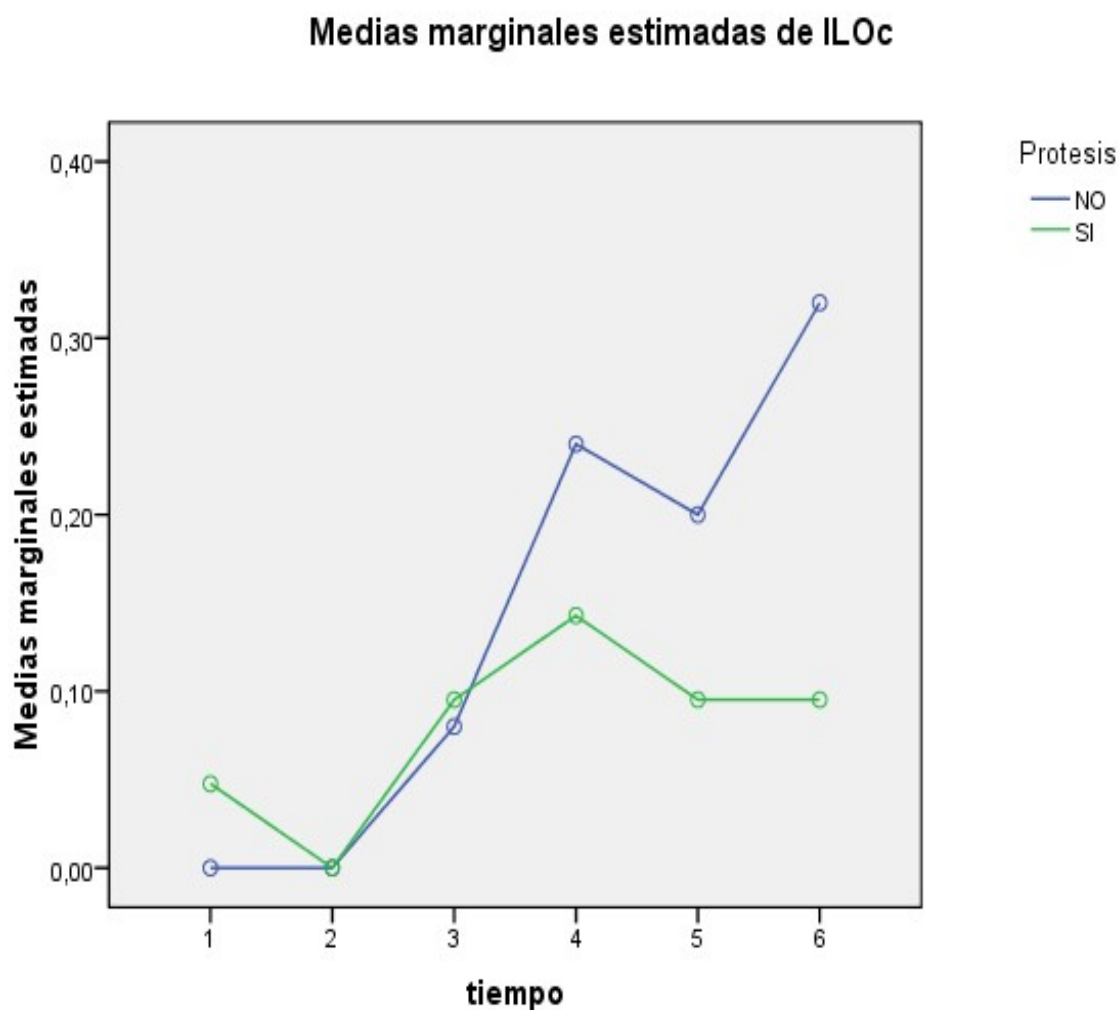


ILOcb-PRÓTESIS: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en comisura con la variable cualitativa portador de prótesis (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de los portadores de prótesis y los no portadores del ILOcb a lo largo del estudio ($p=0,182$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOcb a lo largo del tiempo ($p=0,002$).
- No existen diferencias significativas entre portadores de prótesis y los no portadores ($p=0,267$).

Gráficos de perfil

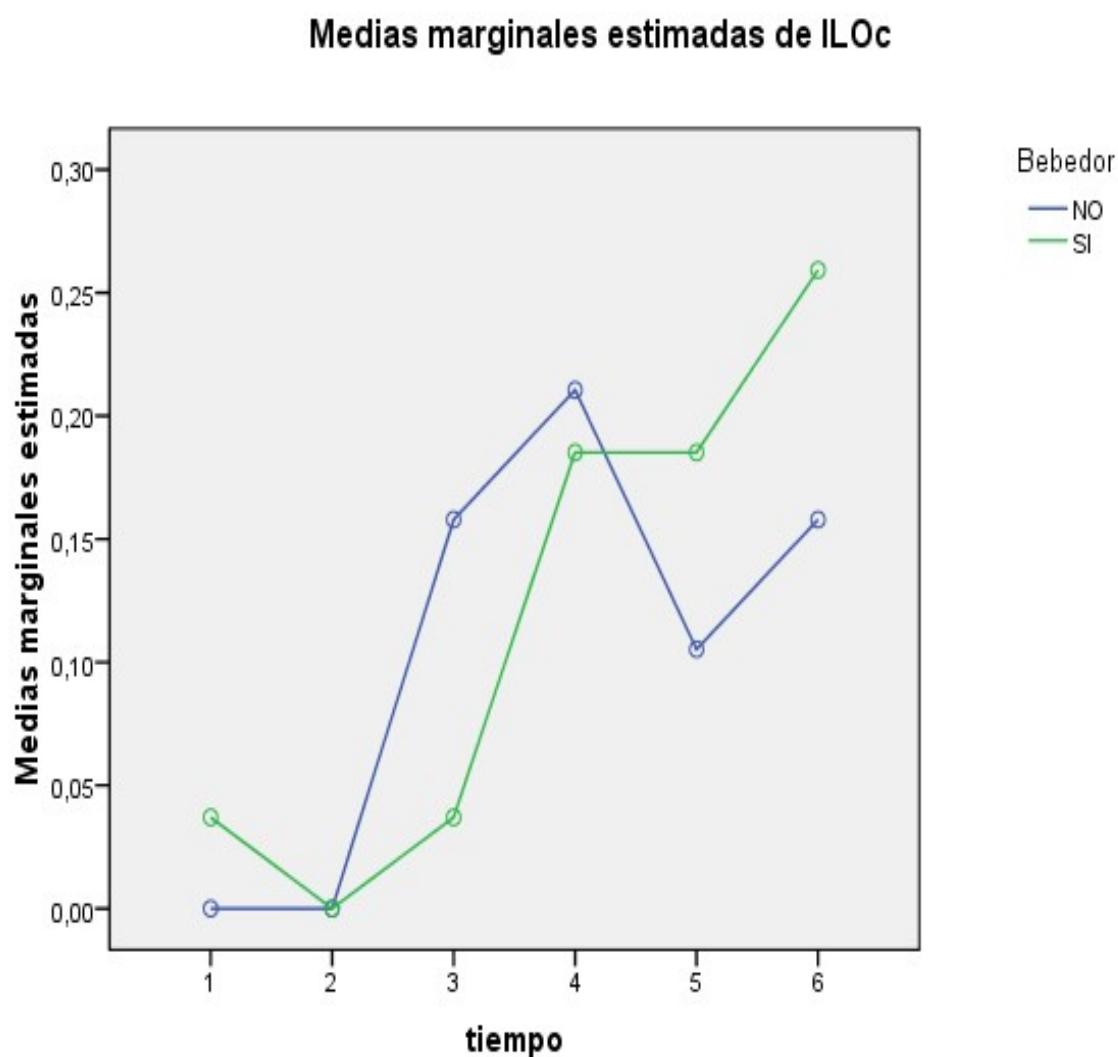


ILOcb-BEBEDOR: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en comisura con la variable cualitativa bebedor (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de bebedores y no bebedores del ILOcb a lo largo del estudio ($p=0,412$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOcb a lo largo del tiempo ($p=0,002$).
- No existen diferencias significativas entre bebedores y no bebedores ($p=0,829$).

Gráficos de perfil

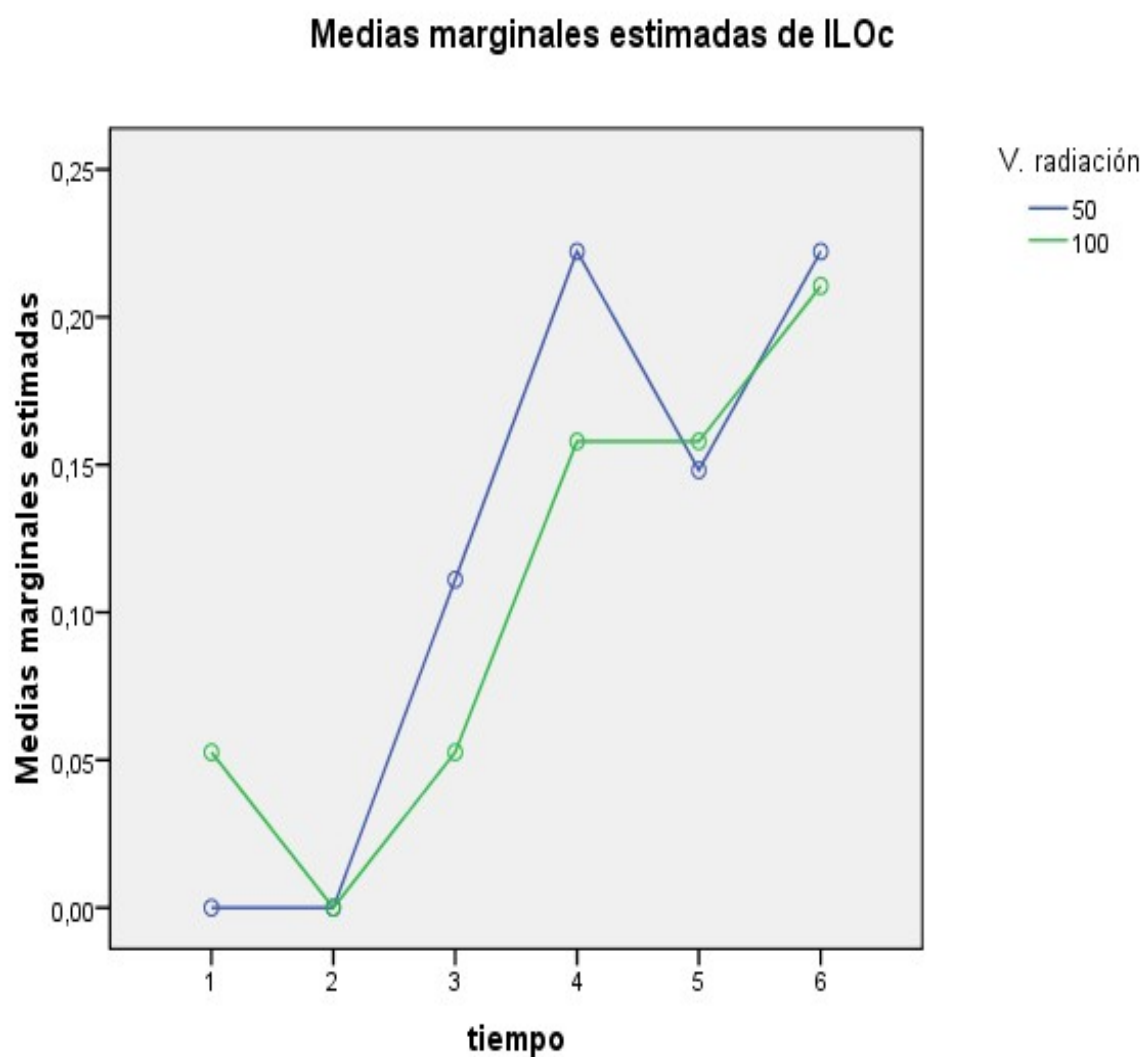


ILOcb-VOLUMEN DE RADIACIÓN: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en comisura con la variable cualitativa del volumen de radiación (50% y 100%) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de volumen de radiación del ILOcb a lo largo del estudio ($p=0,857$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOcb a lo largo del tiempo ($p=0,002$).
- No existen diferencias significativas entre los distintos volúmenes de radiación ($p=0,829$).

Gráficos de perfil

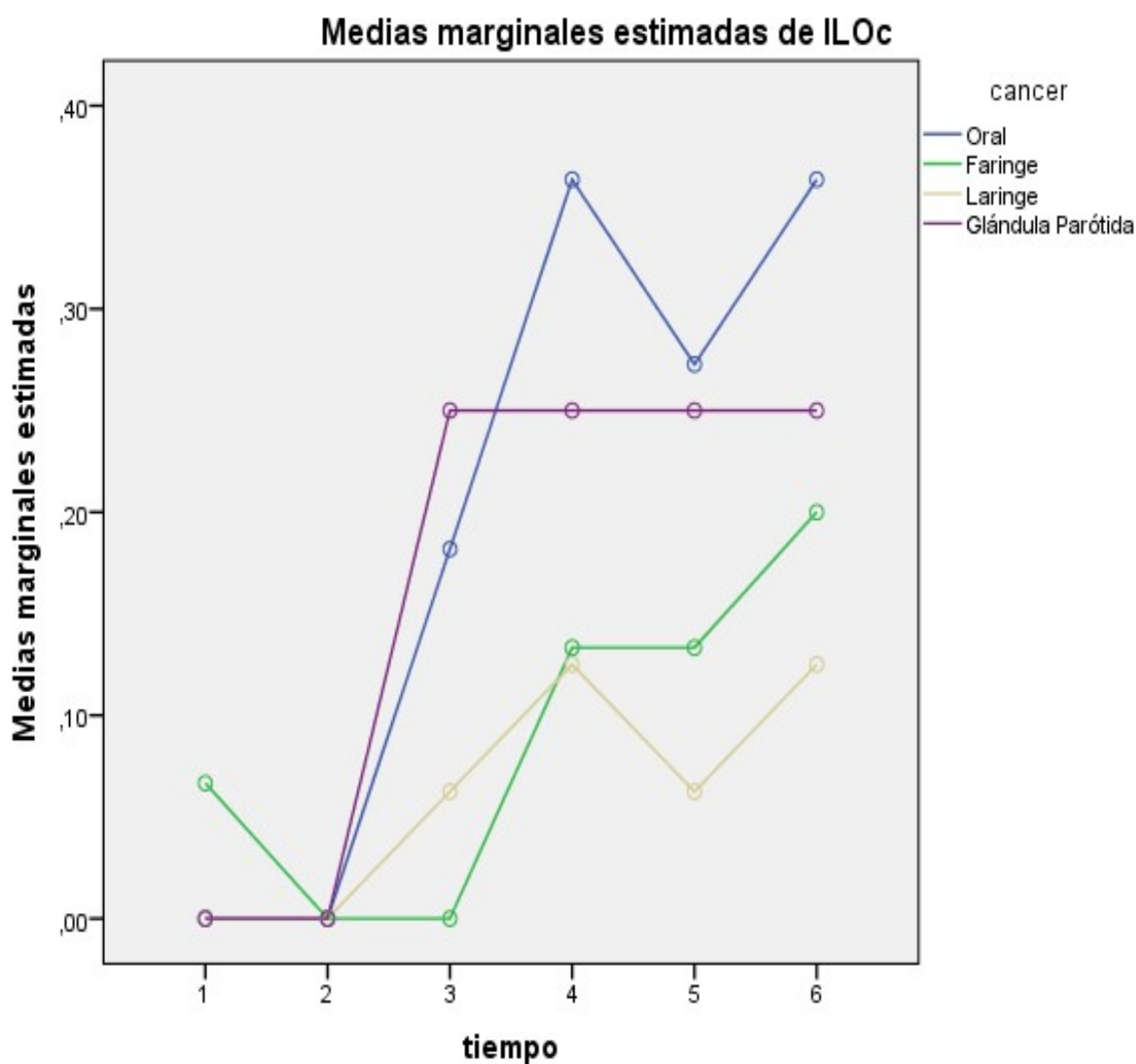


ILOcb-LOCALIZACIÓN CÁNCER-CAMPO RADIACIÓN: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en comisura con la variable cualitativa tipo de cáncer (1-oral, 2-faringe, 3-laringe, 4-parótida) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento cáncer del ILOcb a lo largo del estudio ($p=0,790$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOcb a lo largo del tiempo ($p=0,003$).
- No existen diferencias significativas entre las distintas localizaciones de cáncer ($p=0,250$).

Gráficos de perfil

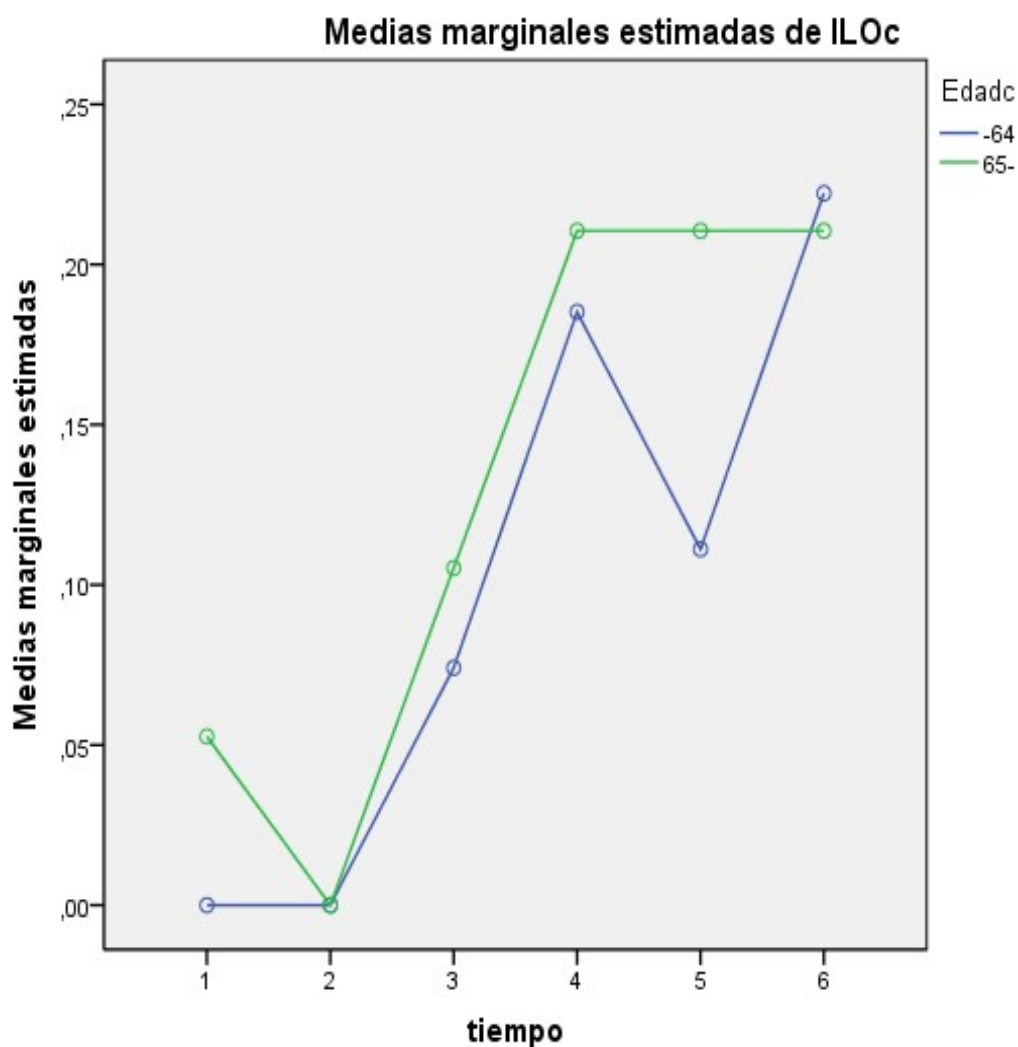


ILOcb-EDAD: compara la variable cuantitativa ILO índice de lesión oral presencia o ausencia de eritema y/o candidiasis de la mucosa (0-ausente, 1-presente) en comisura con la variable cuantitativa edad (0-menor de 64 años, 1-mayor de 64 años) a lo largo del estudio.

resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de la edad del ILOcb a lo largo del estudio ($p=0,892$).
- Sí existe una evolución significativa de ILOcb a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre los distintos grupos de edad ($p=0,555$).

Gráficos de perfil



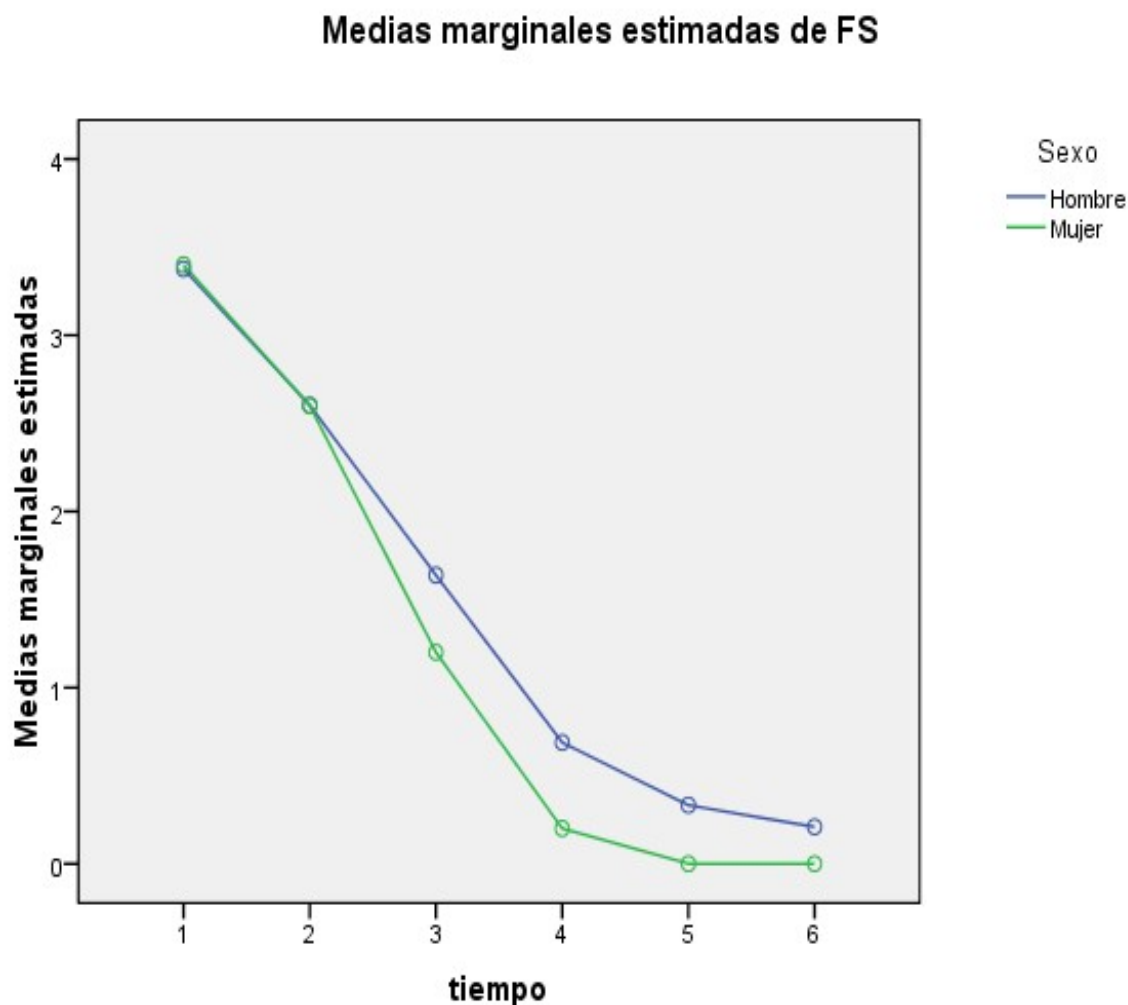
5.4. RELACIÓN ENTRE FLUJO SALIVAL Y FACTORES ASOCIADOS

FLUJO SALIVAL-SEXO: compara la variable cuantitativa cantidad de saliva recogida semanalmente en ml. (flujo salival total no estimulado) con la variable cualitativa sexo (0-hombre, 1-mujer) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de hombres y mujeres del flujo salival a lo largo del estudio ($p=0,850$).
- Sí existe una evolución significativa del flujo salival a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre hombres y mujeres ($p=0,619$).

Gráficos de perfil

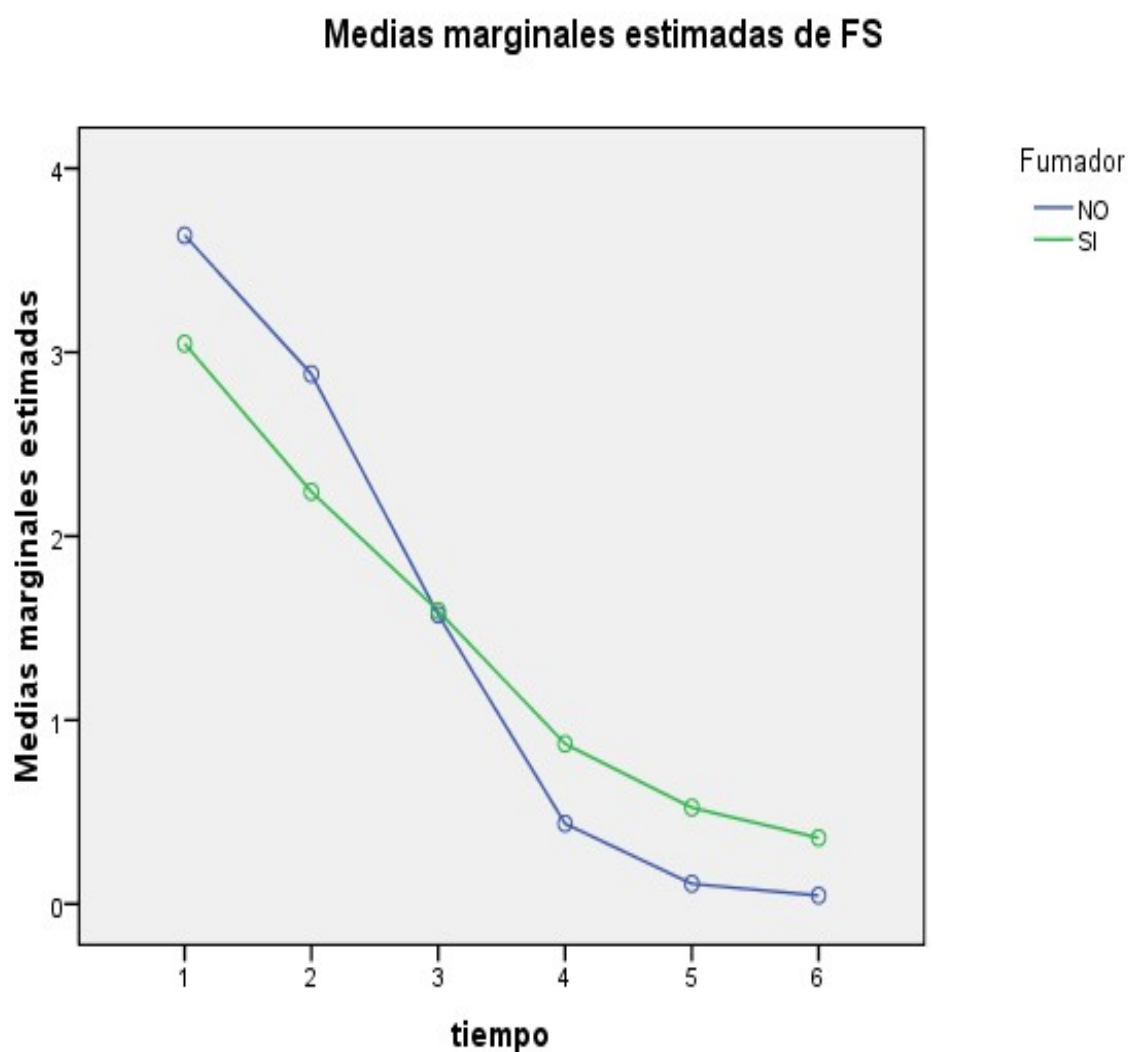


FLUJO SALIVAL-FUMADOR: compara la variable cuantitativa cantidad de saliva recogida semanalmente en ml. (flujo salival total no estimulado) con la variable cualitativa fumador (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de fumadores y los no fumadores del flujo salival a lo largo del estudio ($p=0,145$).
- Sí existe una evolución significativa del flujo salival a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre fumadores y no fumadores ($p=0,981$).

Gráficos de perfil

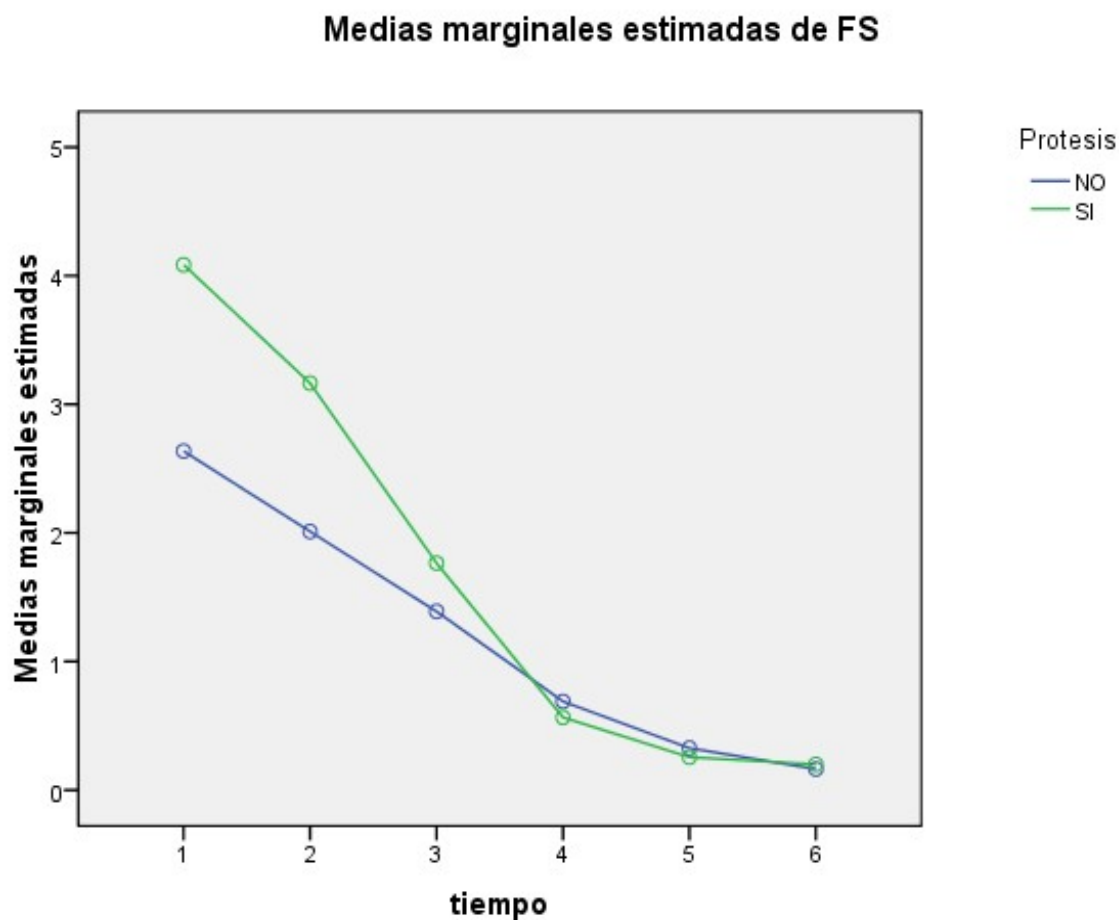


FLUJO SALIVAL-PRÓTESIS: compara la variable cuantitativa cantidad de saliva recogida semanalmente en ml. (flujo salival total no estimulado) con la variable cualitativa portador de prótesis (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- Existen diferencias significativas en el comportamiento del flujo salival de los distintos tipos de prótesis a lo largo del estudio ($p=0,021$).
- Existe una evolución significativa a lo largo del tiempo tanto de los que llevan prótesis como de los que no la llevan ($p<0,001$).
- Existen diferencias significativas ($p=0,027$) entre los que llevan prótesis (3,93) y los que no la llevan (2,66) en el flujo salival en FS 0. No existen diferencias significativas en ningún otro tiempo.

Gráficos de perfil

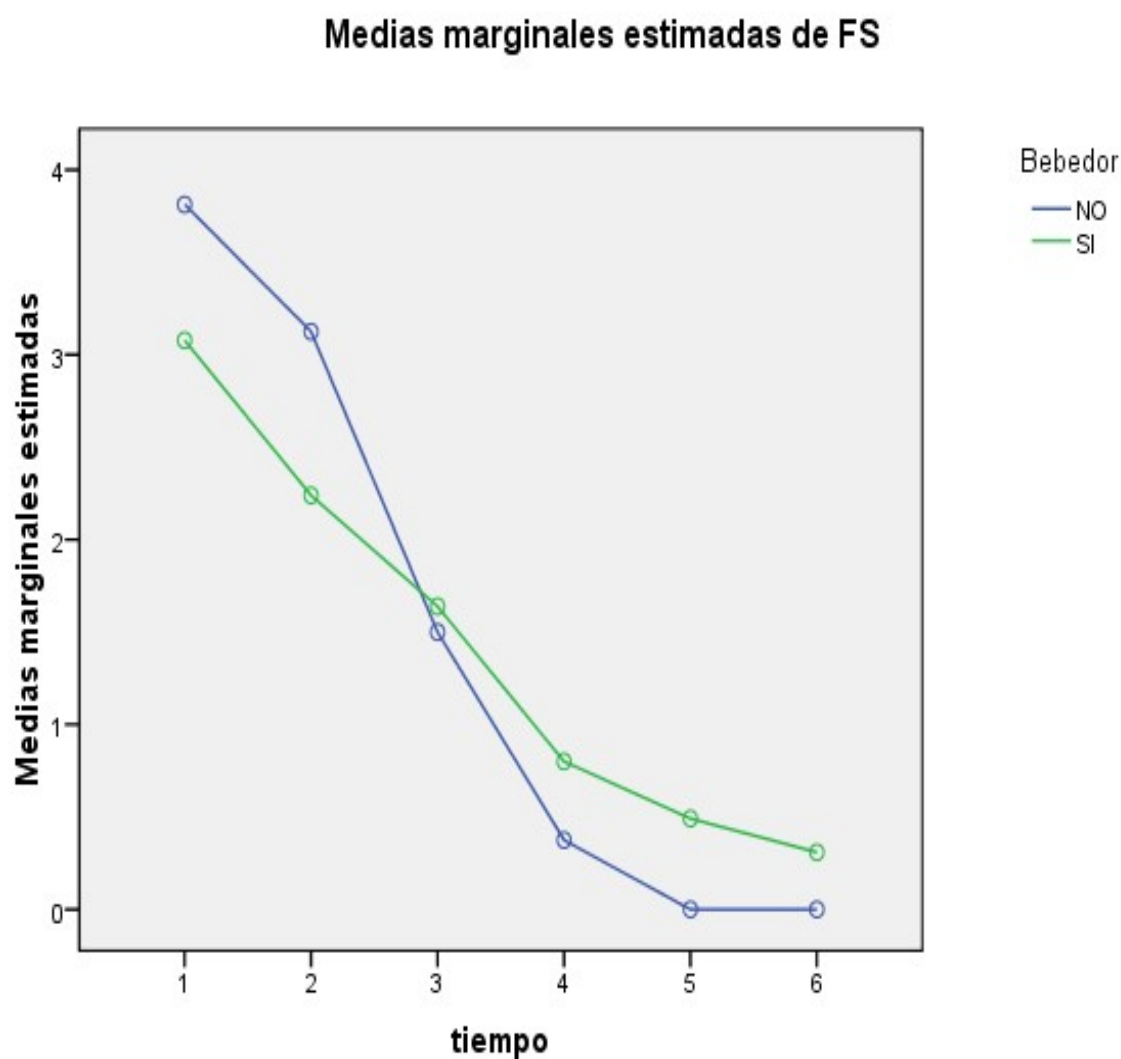


FLUJO SALIVAL-BEBEDOR: compara la variable cuantitativa cantidad de saliva recogida semanalmente en ml. (flujo salival total no estimulado) con la variable cualitativa bebedor (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de bebedores y no bebedores del flujo salival a lo largo del estudio ($p=0,052$).
- Sí existe una evolución significativa del flujo salival a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre bebedores y no bebedores ($p=0,897$).

Gráficos de perfil

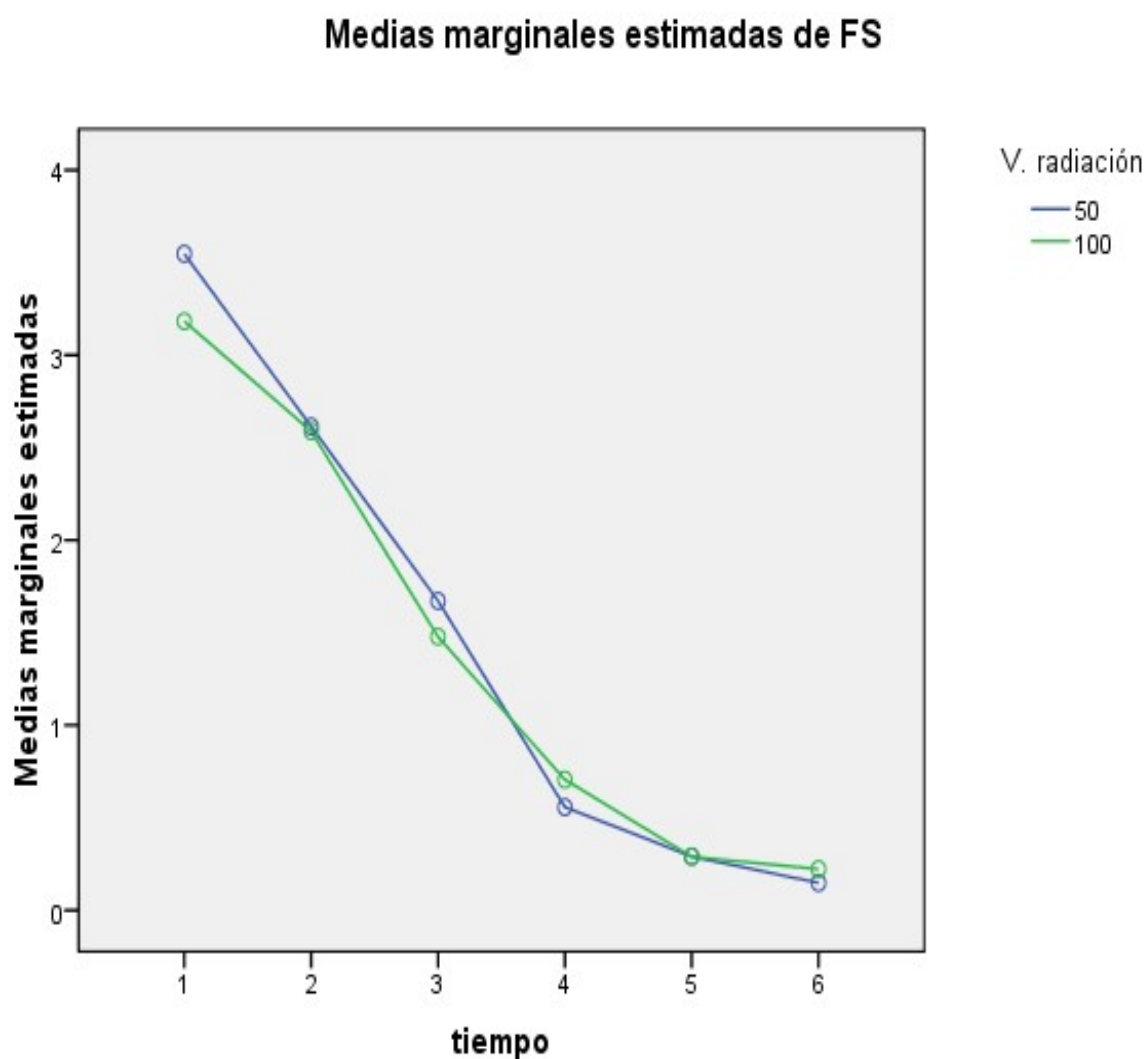


FLUJO SALIVAL-VOLUMEN DE RADIACIÓN: compara la variable cuantitativa cantidad de saliva recogida semanalmente en ml. (flujo salival total no estimulado) con la variable cualitativa (50% y 100%) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativa en el comportamiento de volumen de radiación del flujo salival a lo largo del estudio ($p=0,762$).
- Sí existe una evolución significativa del flujo salival a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre los distintos volúmenes de radiación ($p=0,853$).

Gráficos de perfil

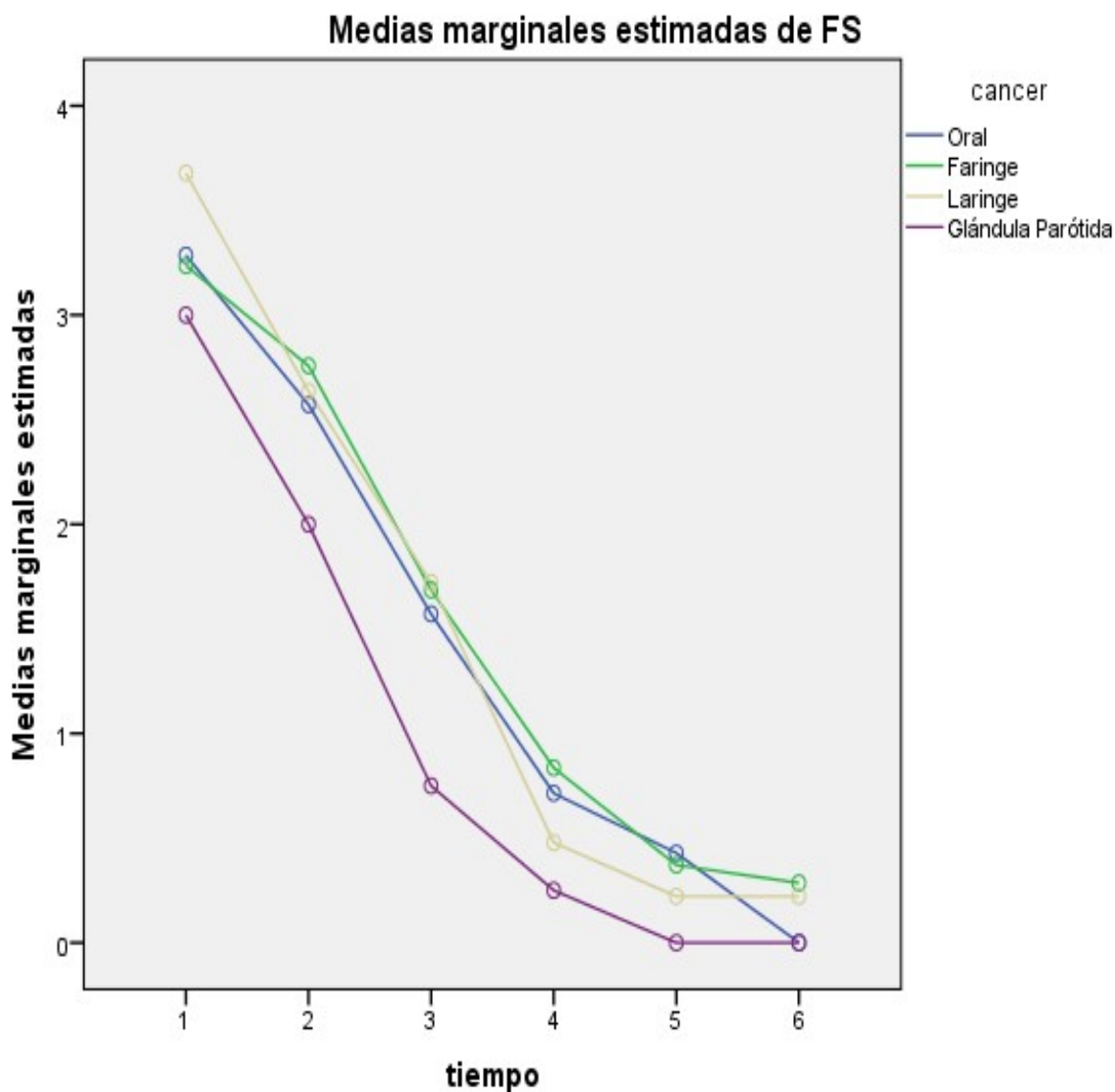


FLUJO SALIVAL-LOCALIZACIÓN CÁNCER-CAMPO RADIACIÓN: compara la variable cuantitativa cantidad de saliva recogida semanalmente en ml. (flujo salival total no estimulado) con la variable cualitativa tipo de cáncer (1-oral, 2-faringe, 3-laringe, 4-parótida) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento cáncer en el flujo salival a lo largo del estudio ($p=0,968$).
- Sí existe una evolución significativa del flujo salival a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre las distintas localizaciones de cáncer ($p=0,830$).

Gráficos de perfil

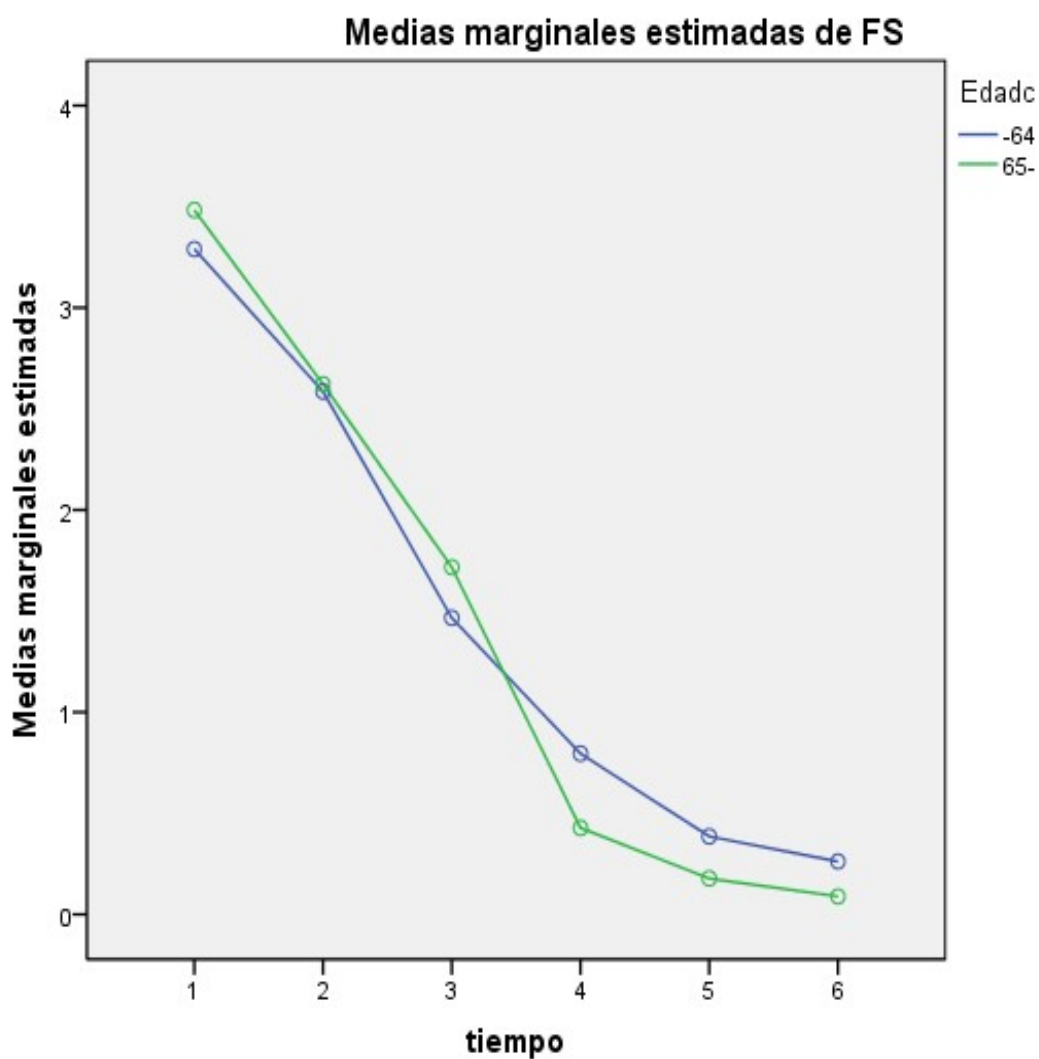


FLUJO SALIVAL-EDAD: compara la variable cuantitativa cantidad de saliva recogida semanalmente en ml. (flujo salival total no estimulado) con la variable cuantitativa de la edad (0-menor de 64 años, 1-mayor de 64 años) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de la edad del flujo salival a lo largo del estudio ($p=0,631$).
- Sí existe una evolución significativa del flujo salival a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre los distintos grupos de edad ($p=0,891$).

Gráficos de perfil



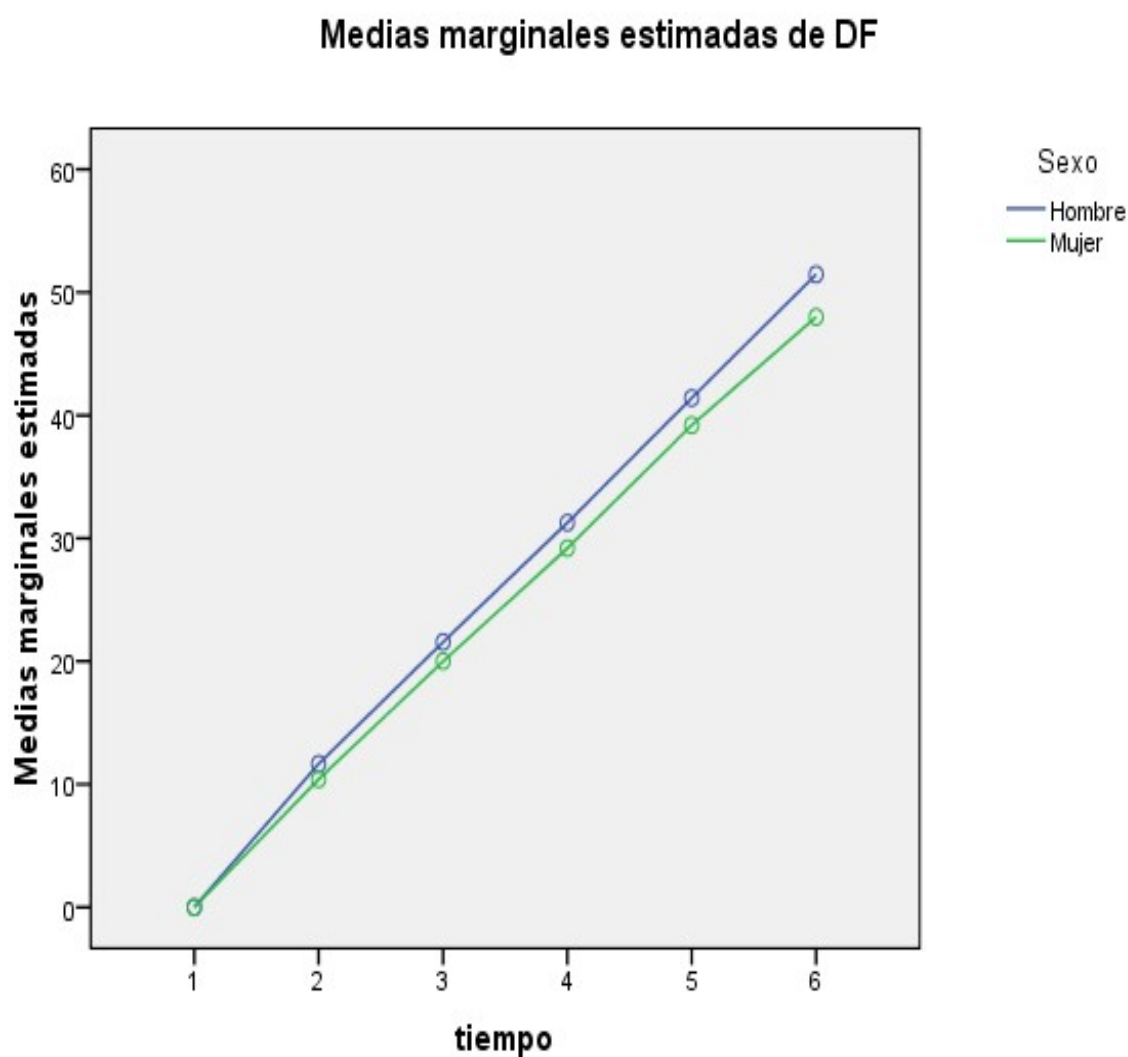
5.5. RELACIÓN ENTRE DOSIS DE FRACCIÓN Y FACTORES ASOCIADOS

DOSIS DE FRACCIÓN-SEXO: compara la variable cuantitativa cantidad de dosis de fracción (Gy) con la variable cualitativa sexo (0-hombre, 1-mujer) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de hombres y mujeres de la dosis de fracción a lo largo del estudio ($p=0,323$).
- Sí existe una evolución significativa de la dosis de fracción a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre hombres y mujeres ($p=0,265$).

Gráficos de perfil

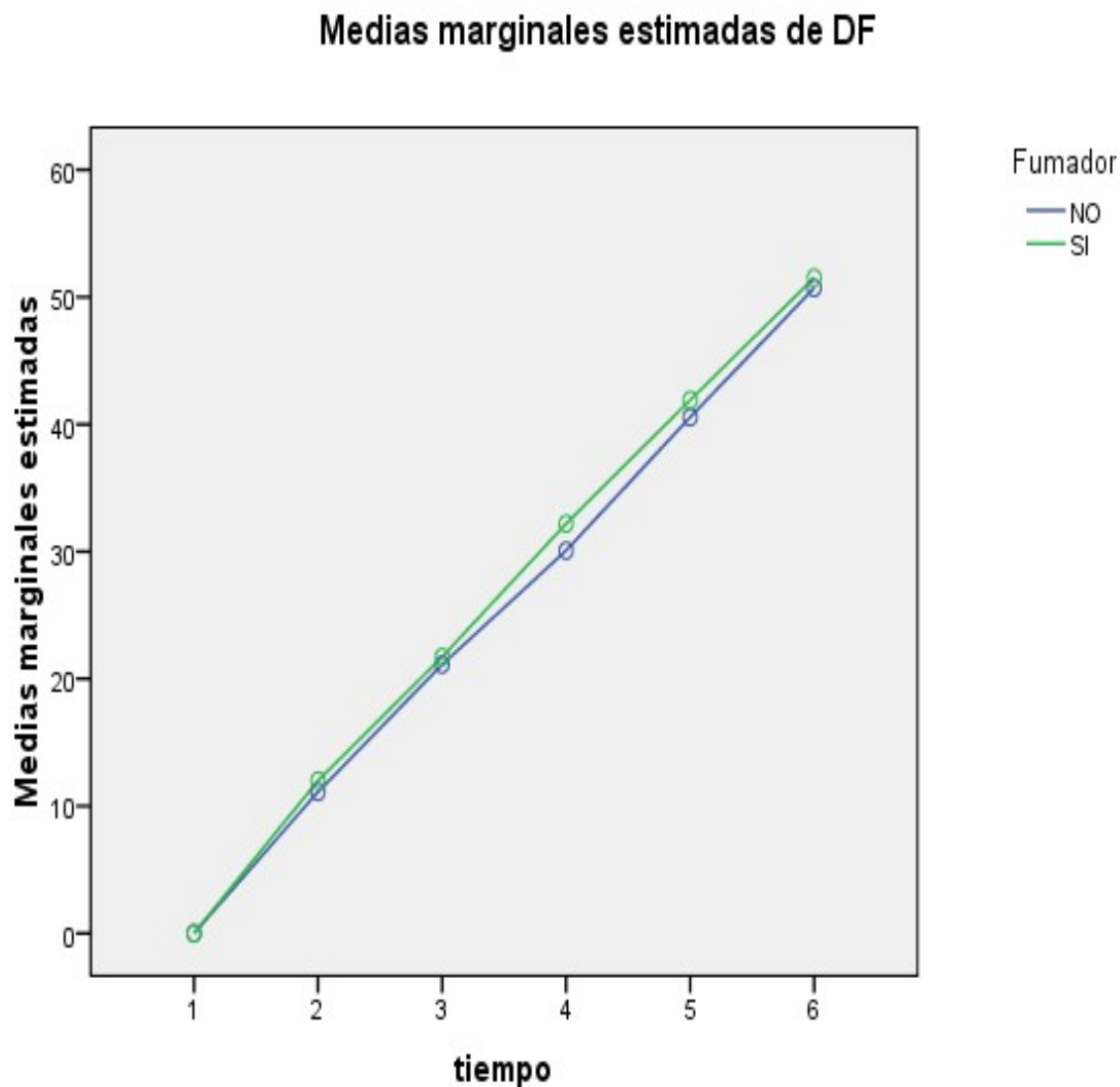


DOSIS FRACCIÓN-FUMADOR: compara la variable cuantitativa cantidad de dosis de fracción (Gy) con la variable cualitativa fumador (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de fumadores y no fumadores de la dosis de fracción a lo largo del estudio ($p=0,324$).
- Sí existe una evolución significativa de la dosis de fracción a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre fumadores y no fumadores ($p=0,334$).

Gráficos de perfil

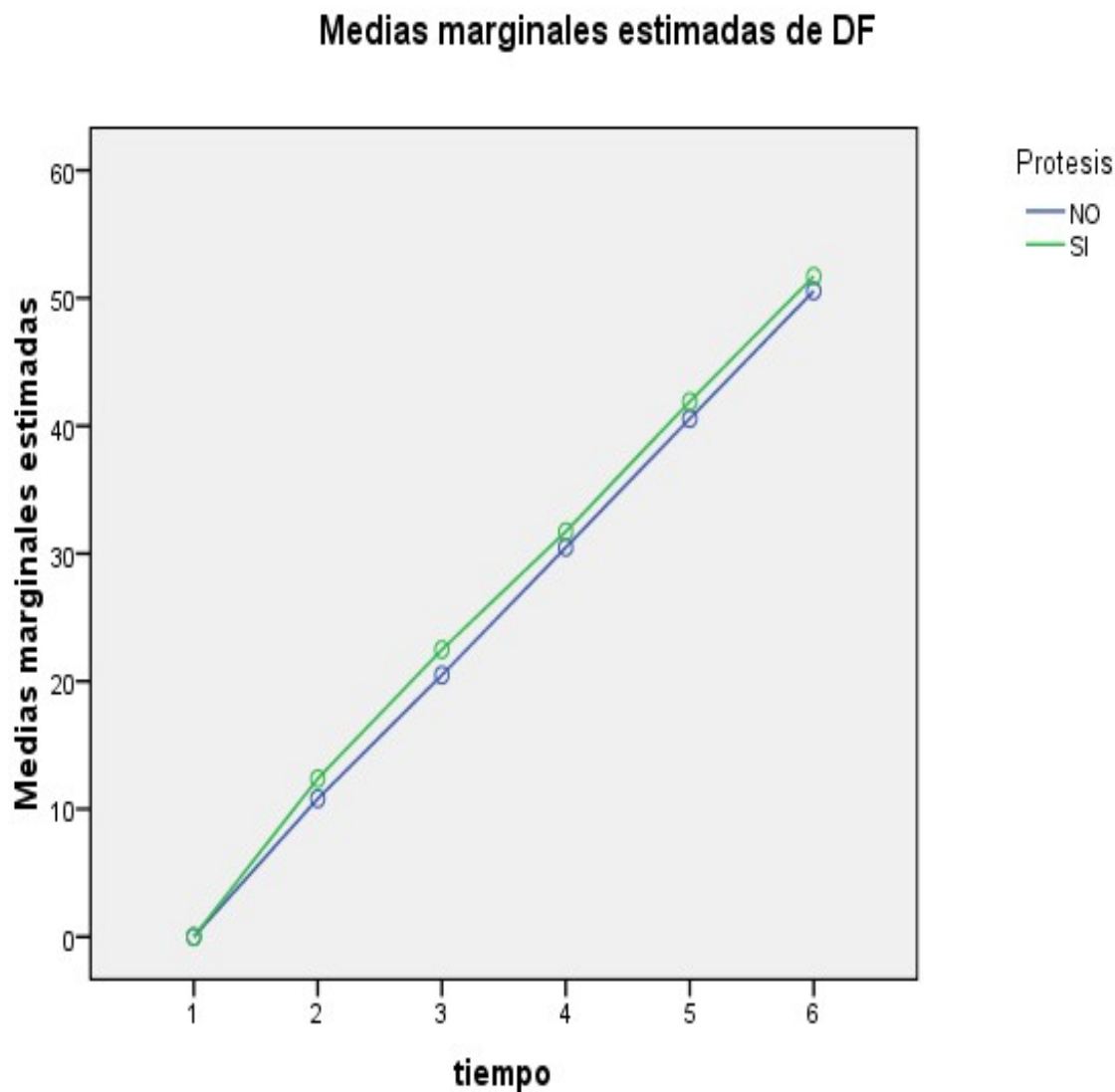


DOSIS FRACCIÓN- PRÓTESIS: compara la variable cuantitativa cantidad de dosis de fracción (Gy) con la variable cualitativa portador de prótesis (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de los portadores de prótesis y los que no la llevan de la dosis de fracción a lo largo del estudio ($p=0,371$).
- Sí existe una evolución significativa de la dosis de fracción a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre los que llevan prótesis y no la llevan ($p=0,217$).

Gráficos de perfil

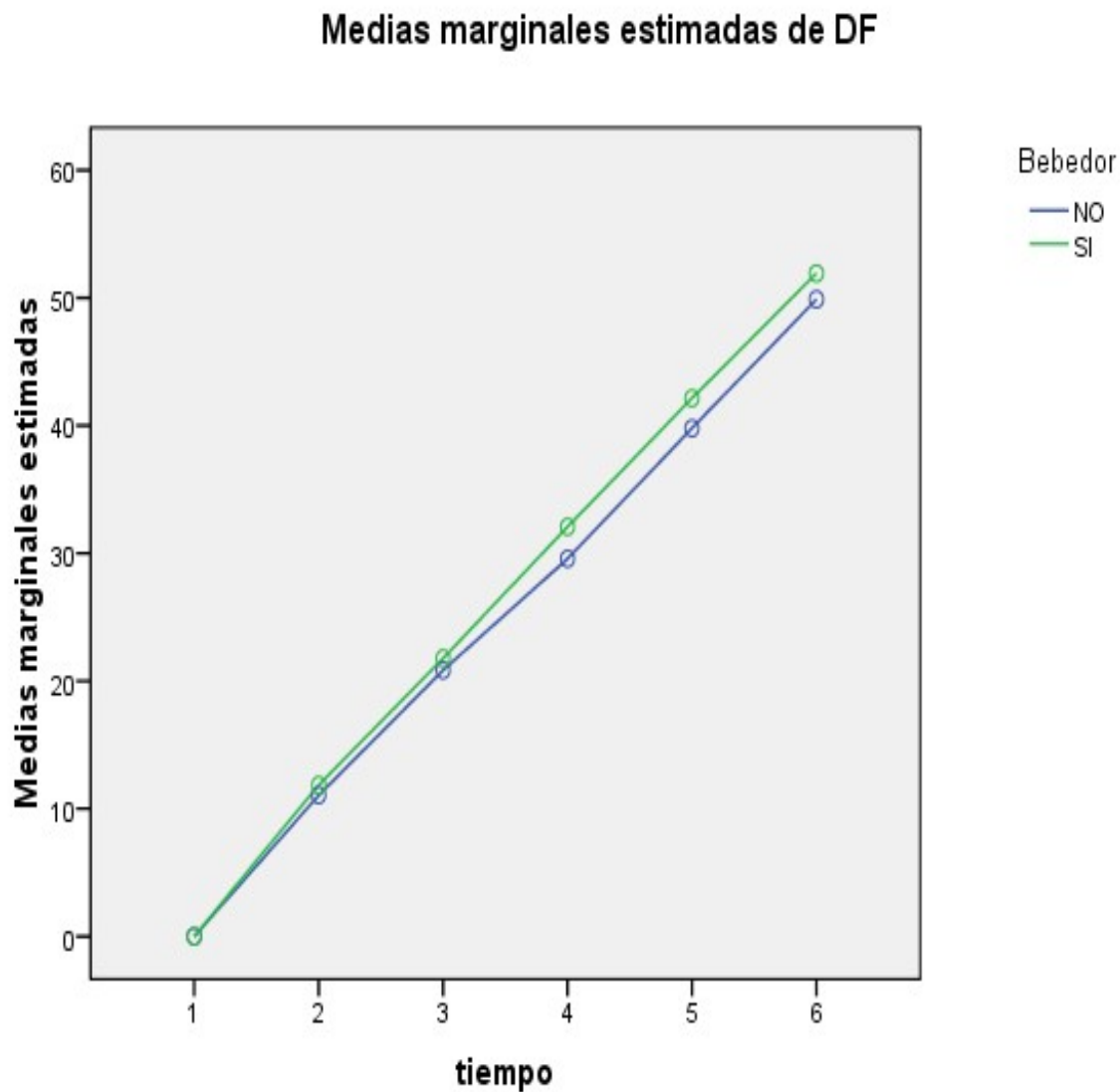


DOSIS FRACCIÓN-BEBEDOR: compara la variable cuantitativa cantidad de dosis de fracción (Gy) con la variable cualitativa bebedor (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de bebedores y no bebedores de la dosis de fracción a lo largo del estudio ($p=0,115$).
- Sí existe una evolución significativa de la dosis de fracción a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre bebedores y no bebedores ($p=0,149$).

Gráficos de perfil

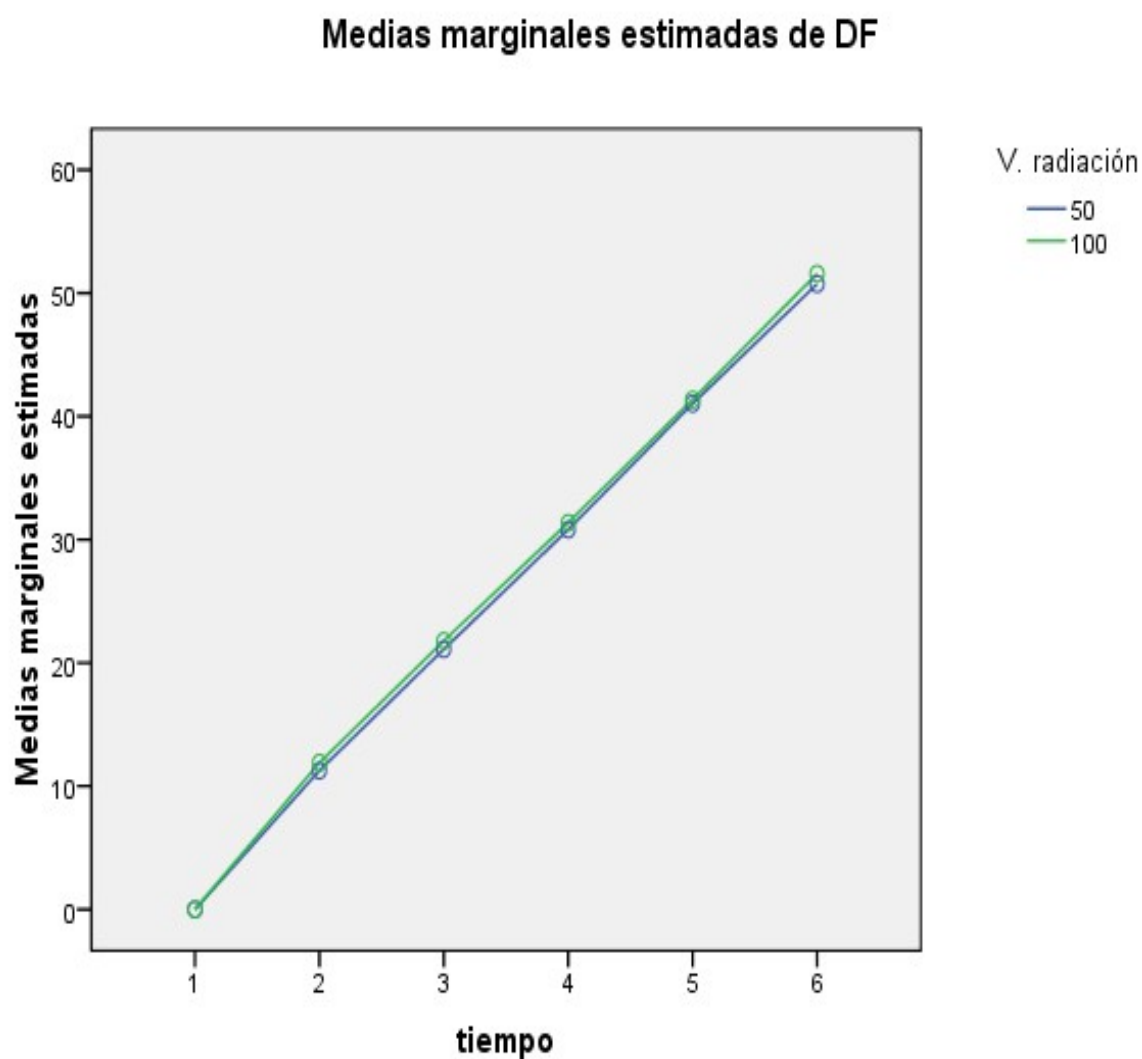


DOSIS FRACCIÓN-VOLUMEN DE RADIACIÓN: compara la variable cuantitativa cantidad de dosis de fracción (Gy) con la variable cualitativa volumen de radiación (50% y 100%) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento del volumen de radiación de la dosis de fracción a lo largo del estudio ($p=0,817$).
- Sí existe una evolución significativa de la dosis de fracción a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre los distintos volúmenes de radiación ($p=0,615$).

Gráficos de perfil

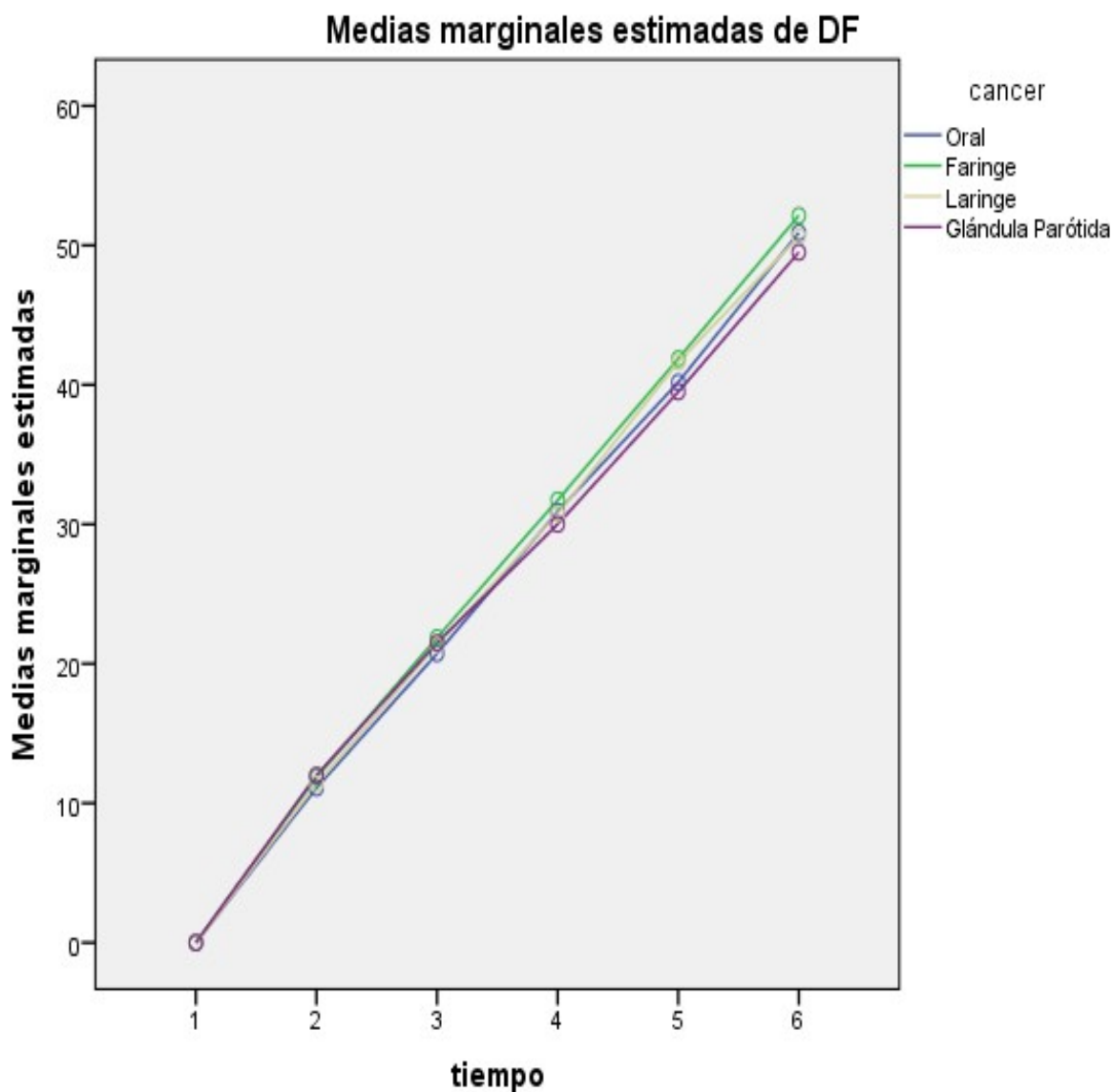


DOSIS FRACCIÓN-LOCALIZACIÓN CÁNCER-CAMPO RADIACIÓN: compara la variable cuantitativa cantidad de dosis de fracción (Gy) con la variable cualitativa tipo de cáncer (1-oral, 2-faringe, 3-laringe, 4-parótida) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento cáncer en la dosis de fracción a lo largo del estudio ($p=0,772$).
- Sí existe una evolución significativa de la dosis de fracción a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre las distintas localizaciones de cáncer ($p=0,778$).

Gráficos de perfil

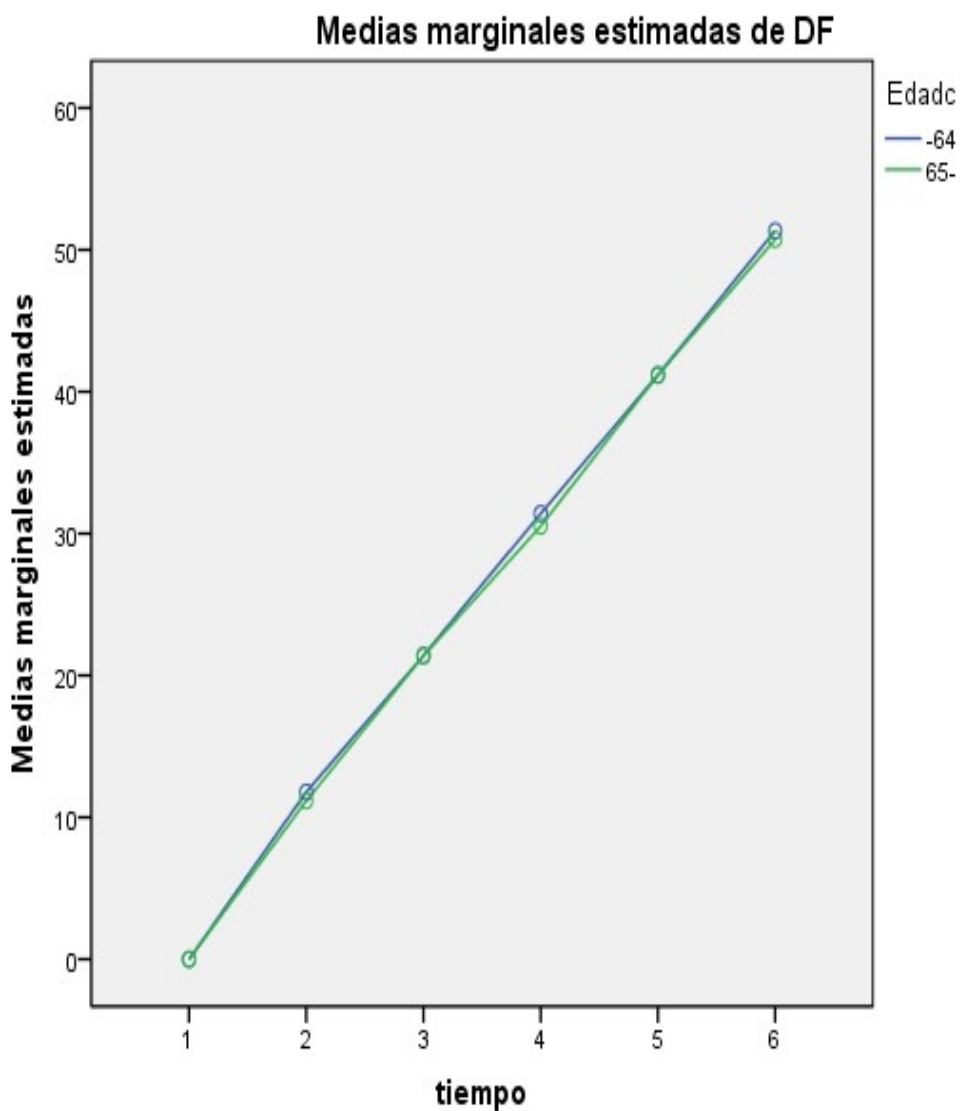


DOSIS DE FRACCIÓN-EDAD: compara la variable cuantitativa cantidad de dosis de fracción (Gy) con la variable cuantitativa edad (0-menor de 64 años, 1-mayor de 64 años) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de la edad de la dosis de fracción a lo largo del estudio ($p=0,719$).
- Sí existe una evolución significativa de la dosis de fracción a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre los distintos grupos de edad ($p=0,720$).

Gráficos de perfil



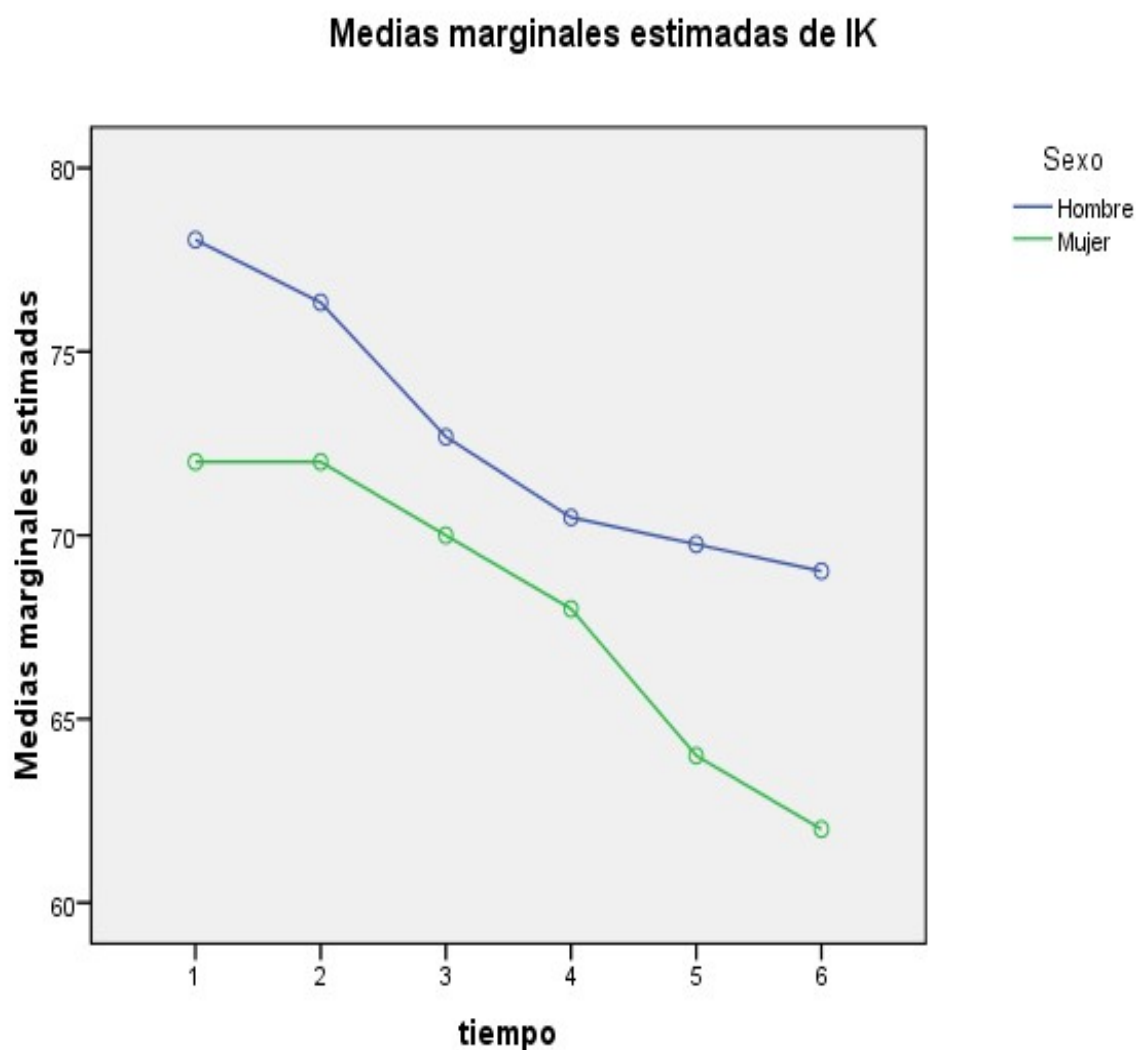
5.6. RELACIÓN ENTRE IK Y FACTORES ASOCIADOS

IK-SEXO: compara la variable cuantitativa del estado general de cada paciente (en %) con la variable cualitativa sexo (0-hombre, 1-mujer) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de hombres y mujeres del IK a lo largo del estudio ($p=0,679$).
- Sí existe una evolución significativa del IK a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre hombres y mujeres ($p=0,372$).

Gráficos de perfil

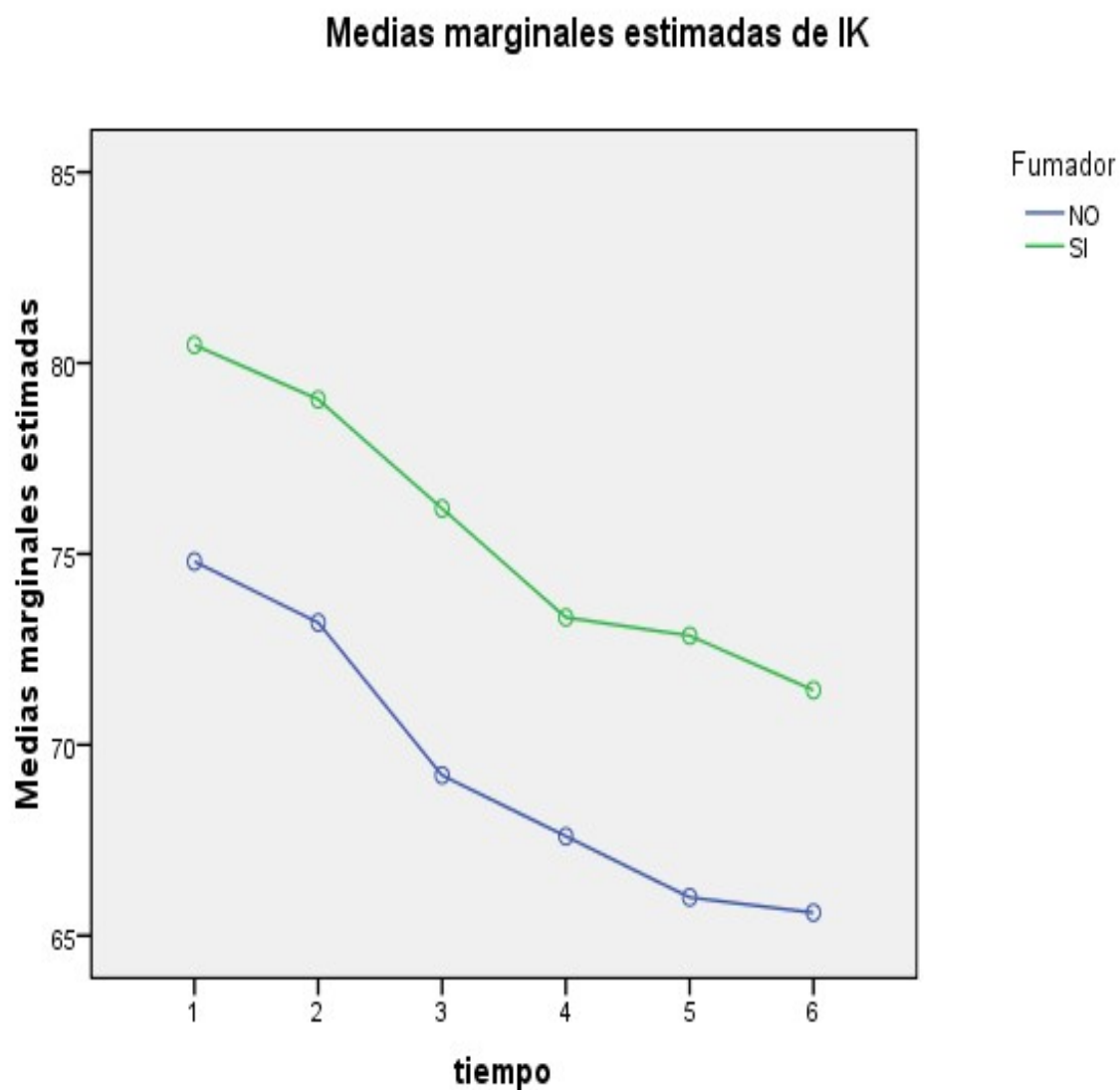


IK-FUMADOR: compara la variable cuantitativa del estado general de cada paciente (en %) con la variable cualitativa fumador (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de fumadores y no fumadores de IK a lo largo del estudio ($p=0,909$).
- Sí existe una evolución significativa del IK a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre fumadores y no fumadores ($p=0,058$).

Gráficos de perfil

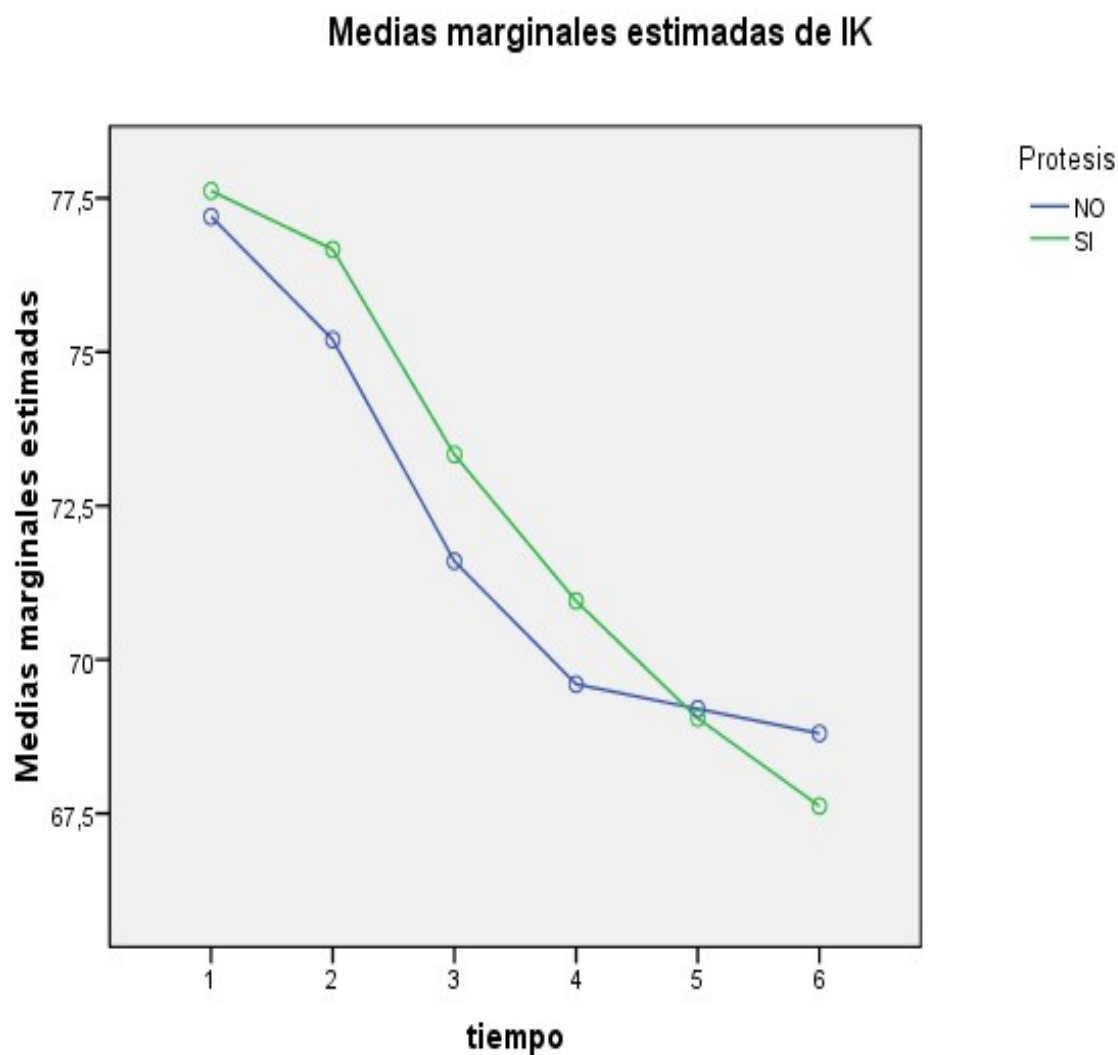


IK-PRÓTESIS: compara la variable cuantitativa del estado general de cada paciente (en %) con la variable cualitativa portador prótesis (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de portadores de prótesis y los no portadores del IK a lo largo del estudio ($p=0,698$).
- Sí existe una evolución significativa del IK a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre los portadores de prótesis y los no portadores ($p=0,855$).

Gráficos de perfil

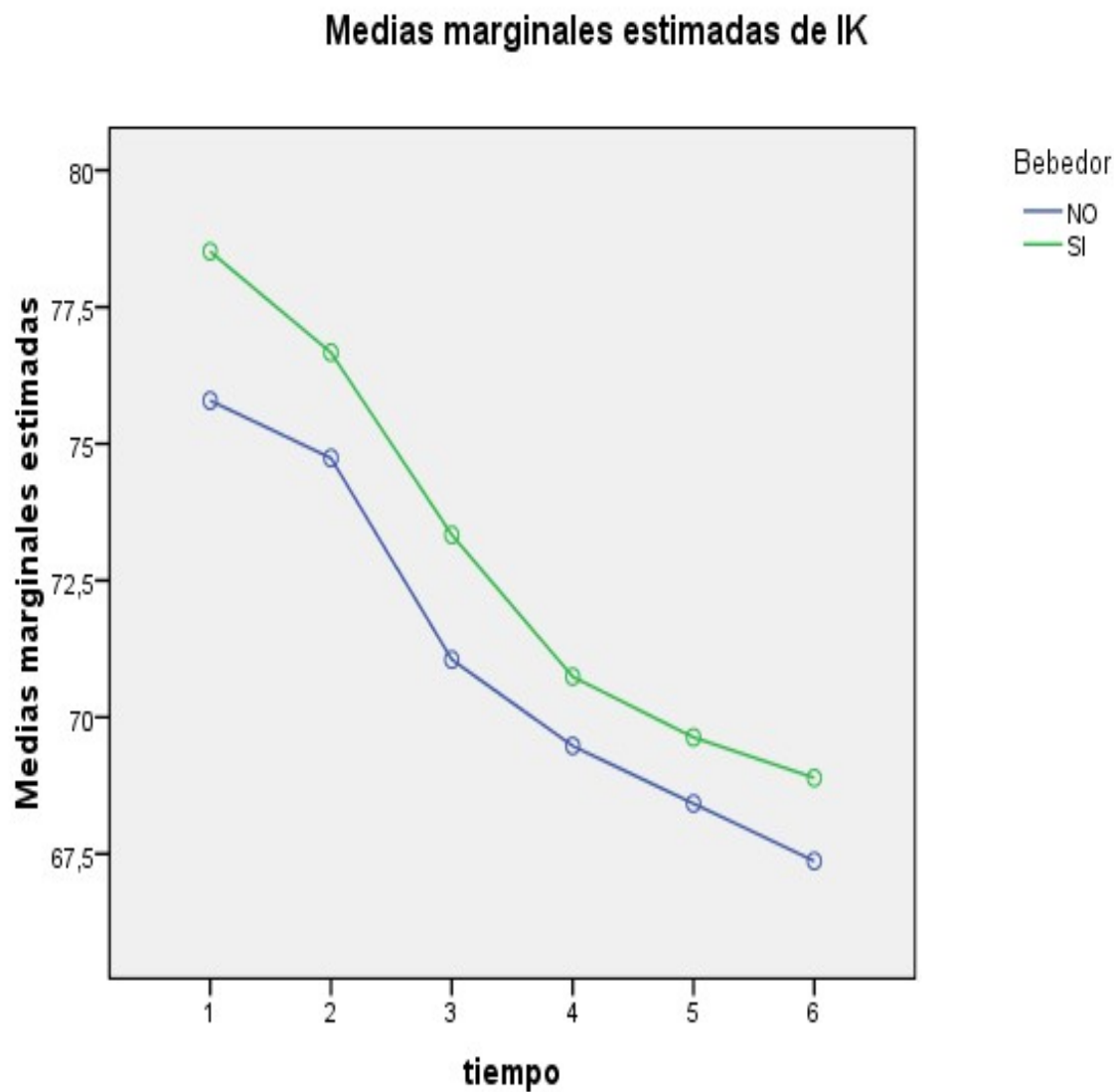


IK-BEBEDOR: compara la variable cuantitativa del estado general de cada paciente (en %) con la variable cualitativa bebedor (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de bebedores y no bebedores del IK a lo largo del estudio ($p=0,911$).
- Sí existe una evolución significativa del IK a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre bebedores y no bebedores ($p=0,587$).

Gráficos de perfil

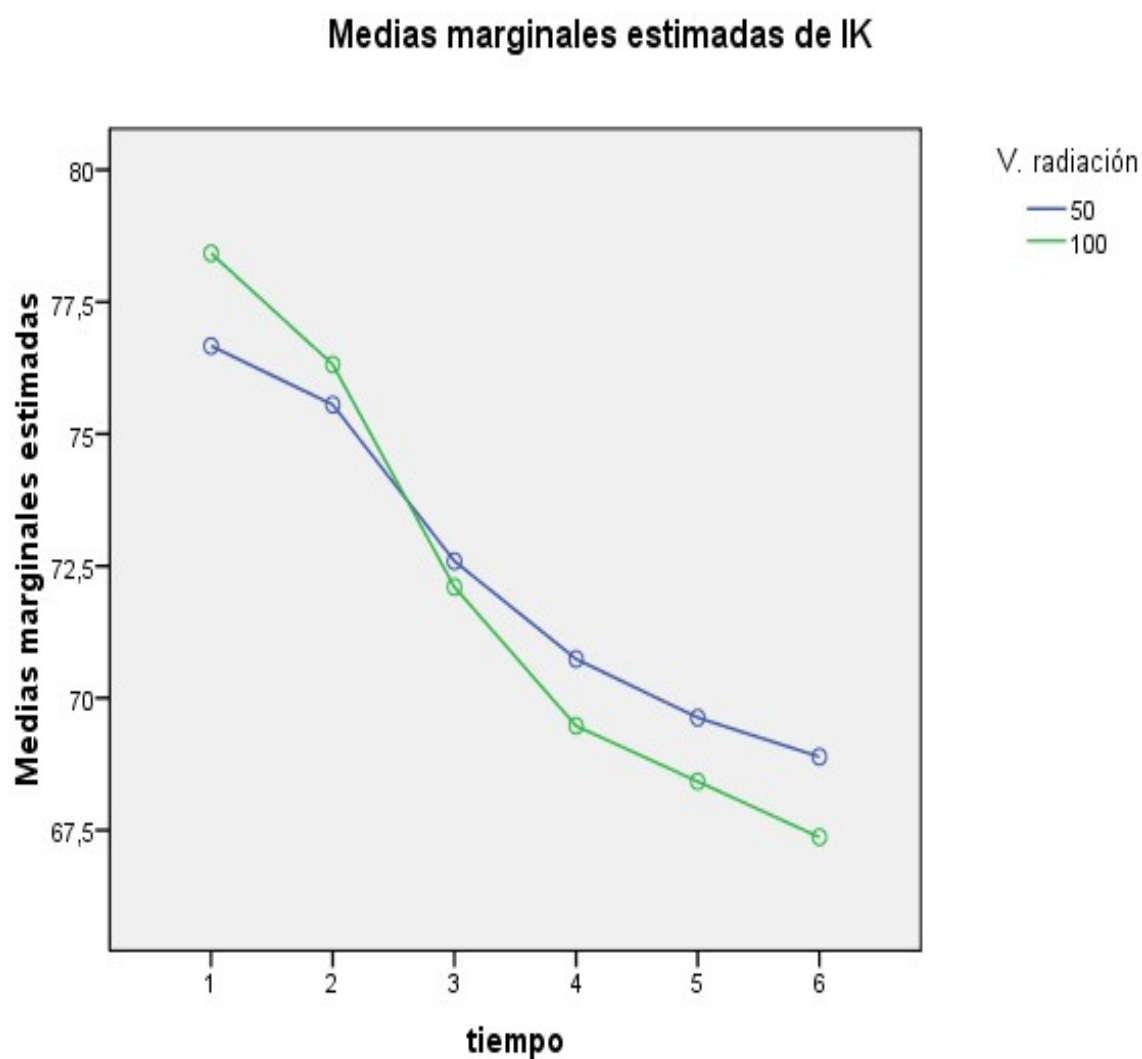


IK-VOLUMEN DE RADIACIÓN: compara la variable cuantitativa del estado general de cada paciente (en %) con la variable cualitativa del volumen de radiación (50% y 100%) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento del volumen de radiación del IK a lo largo del estudio ($p=0,620$).
- Sí existe una evolución significativa del IK a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre los diferentes volúmenes de radiación ($p=0,922$).

Gráficos de perfil

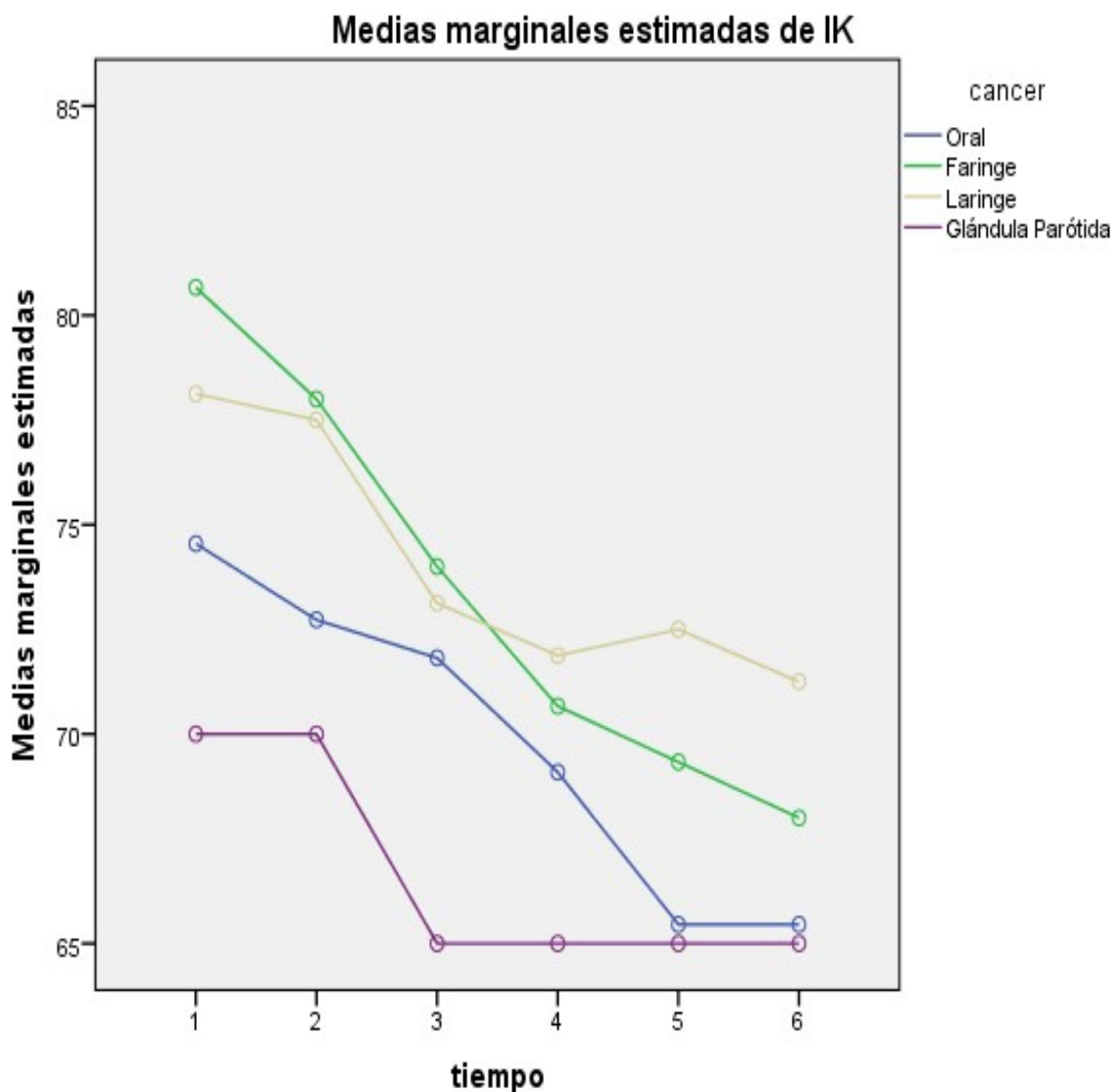


IK-LOCALIZACIÓN CÁNCER-CAMPO RADIACIÓN: compara la variable cuantitativa del estado general de cada paciente (en %) con la variable cualitativa tipo de cáncer (1-oral, 2-faringe, 3-laringe, 4-parótida) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento cáncer del IK a lo largo del estudio ($p=0,707$).
- Sí existe una evolución significativa del IK a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre las distintas localizaciones de cáncer ($p=0,555$).

Gráficos de perfil

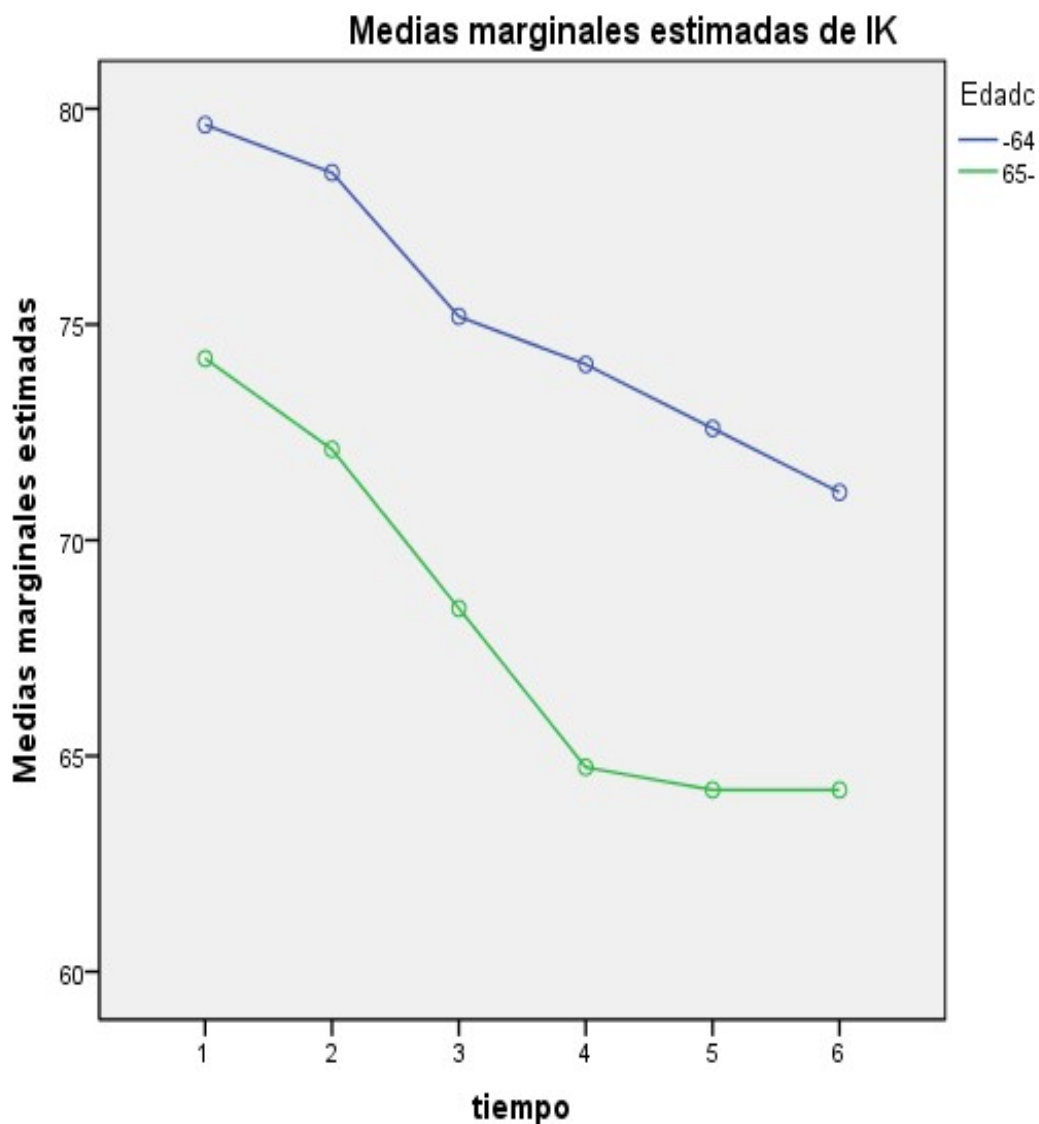


IK-EDAD: compara la variable cuantitativa del estado general de cada paciente (en %) con la variable cuantitativa edad (0-menor de 64 años, 1-mayor de 64 años) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de la edad del IK a lo largo del estudio ($p=0,569$).
- Sí existe una evolución significativa del IK a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- Sí existen diferencias significativas entre los distintos grupos de edad ($p=0,027$).

Gráficos de perfil



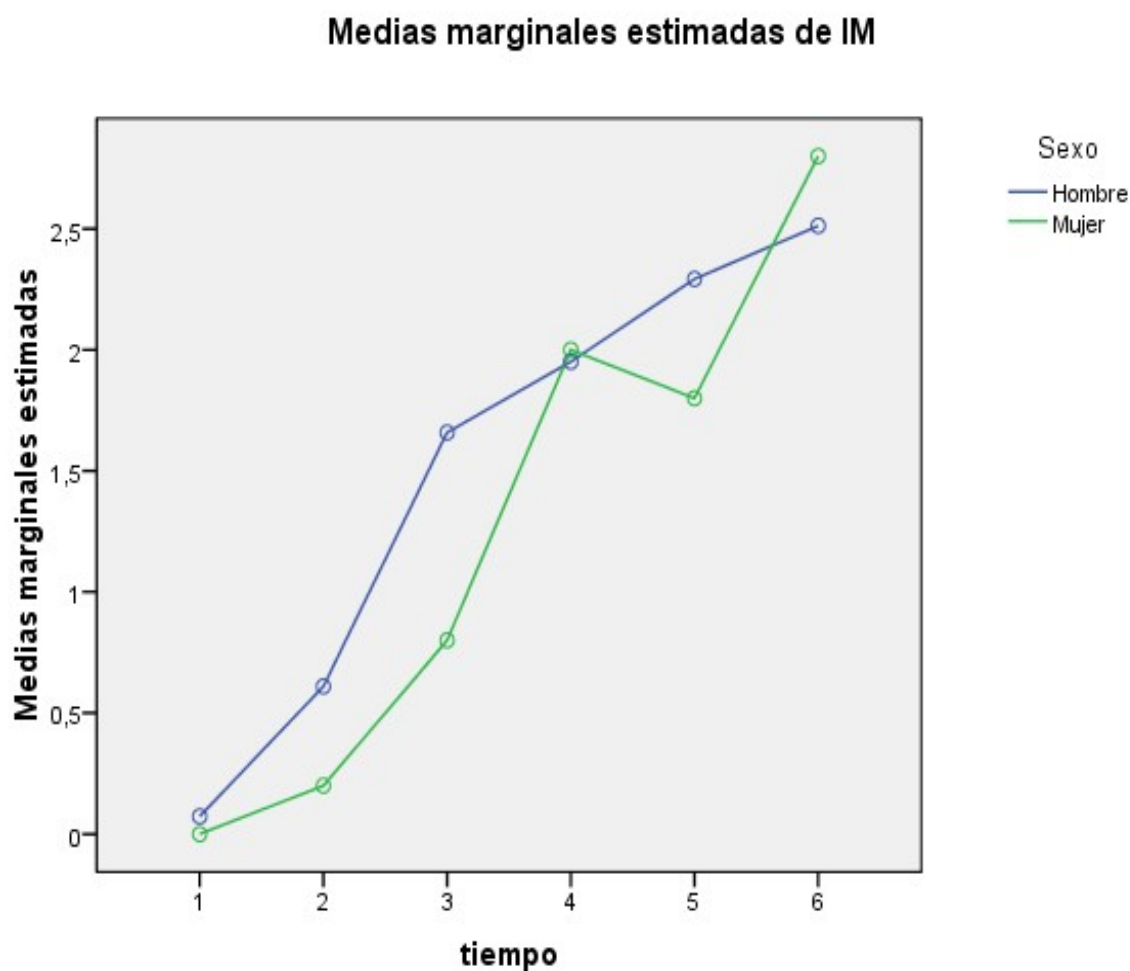
5.7. RELACIÓN ENTRE PRESENCIA DE MUCOSITIS Y FACTORES ASOCIADOS

IM-SEXO: compara la variable cuantitativa del índice de mucositis y el estado de la mucosa (0 normal, no mucositis; 1 eritema; 2 eritema, úlceras, imposibilidad de comer sólidos; 3 úlceras sólo se alimentan de líquidos; 4 no es posible la alimentación) con la variable cualitativa sexo (0-hombre, 1-mujer) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de hombres y mujeres del IM a lo largo del estudio ($p=0,230$).
- Sí existe una evolución significativa del IM a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre hombres y mujeres ($p=0,354$).

Gráficos de perfil

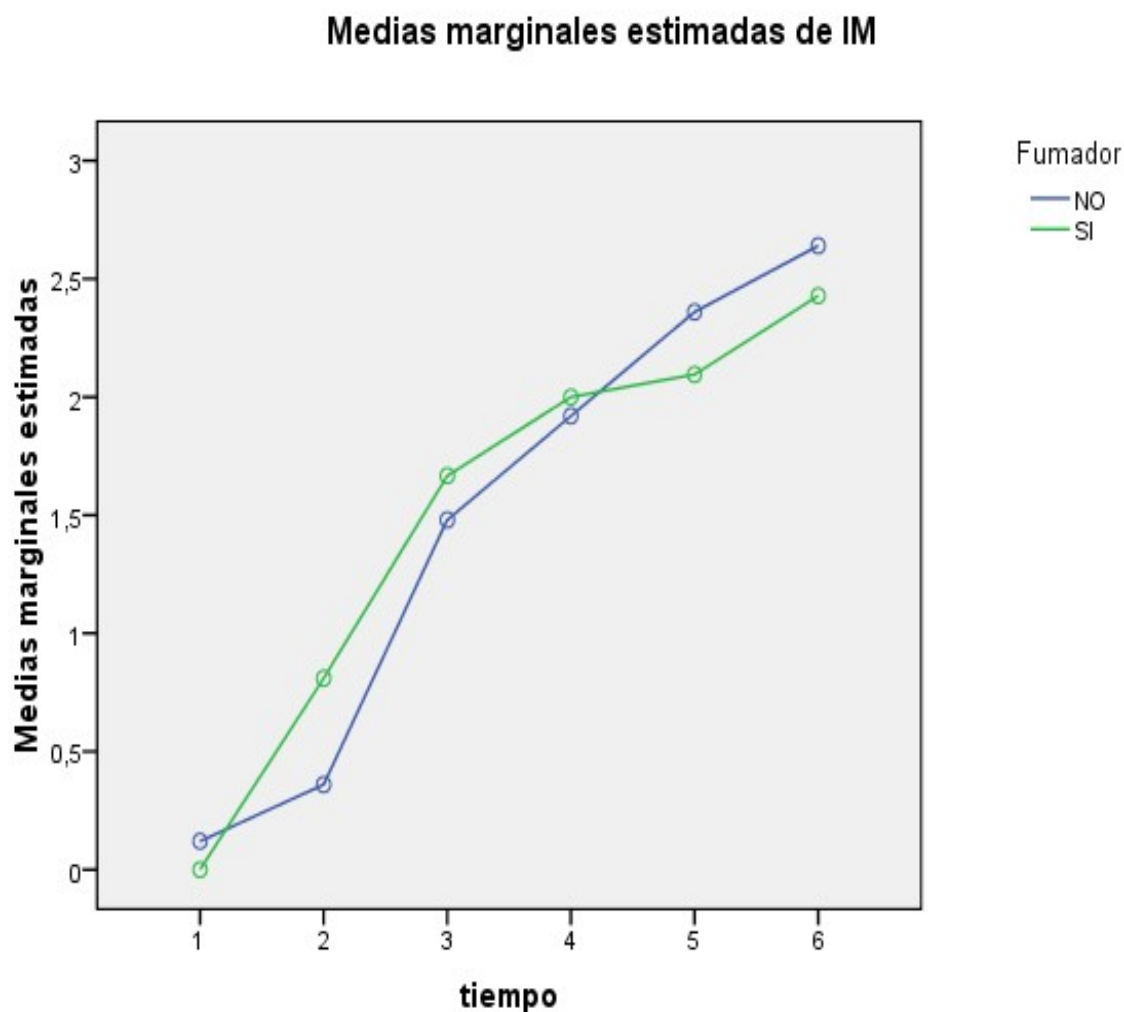


IM-FUMADOR: compara la variable cuantitativa del índice de mucositis y el estado de la mucosa (0 normal, no mucositis; 1 eritema; 2 eritema, úlceras, imposibilidad de comer sólidos; 3 úlceras sólo se alimentan de líquidos; 4 no es posible la alimentación) con la variable cualitativa fumador (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de fumadores y no fumadores del IM a lo largo del estudio ($p=0,187$).
- Sí existe una evolución significativa del IM a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre fumadores y no fumadores ($p=0,906$).

Gráficos de perfil

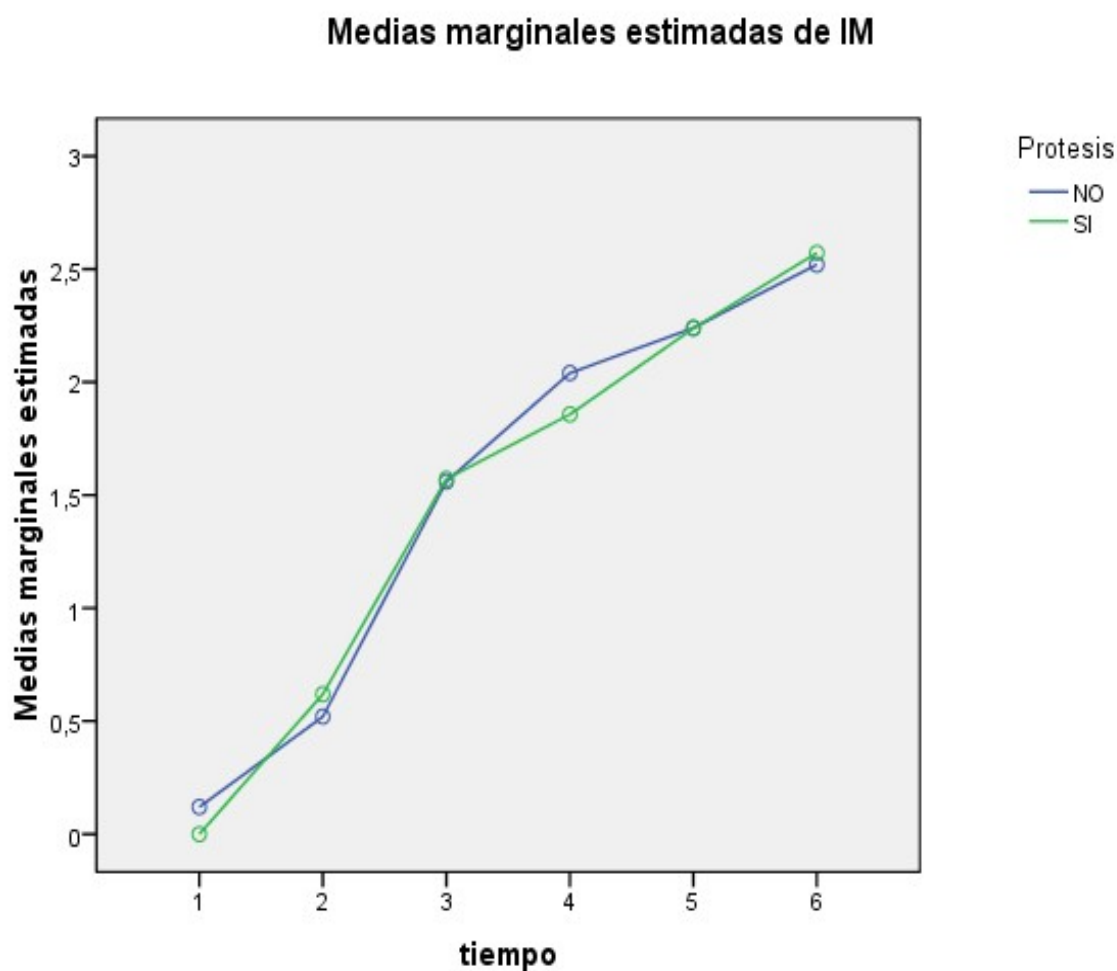


IM-PRÓTESIS: compara la variable cuantitativa del índice de mucositis y el estado de la mucosa (0 normal, no mucositis; 1 eritema; 2 eritema, úlceras, imposibilidad de comer sólidos; 3 úlceras sólo se alimentan de líquidos; 4 no es posible la alimentación) con la variable cualitativa portador de prótesis (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de portadores de prótesis y los no portadores del IM a lo largo del estudio ($p=0,899$).
- Sí existe una evolución significativa del IM a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre portadores de prótesis y los no portadores ($p=0,888$).

Gráficos de perfil

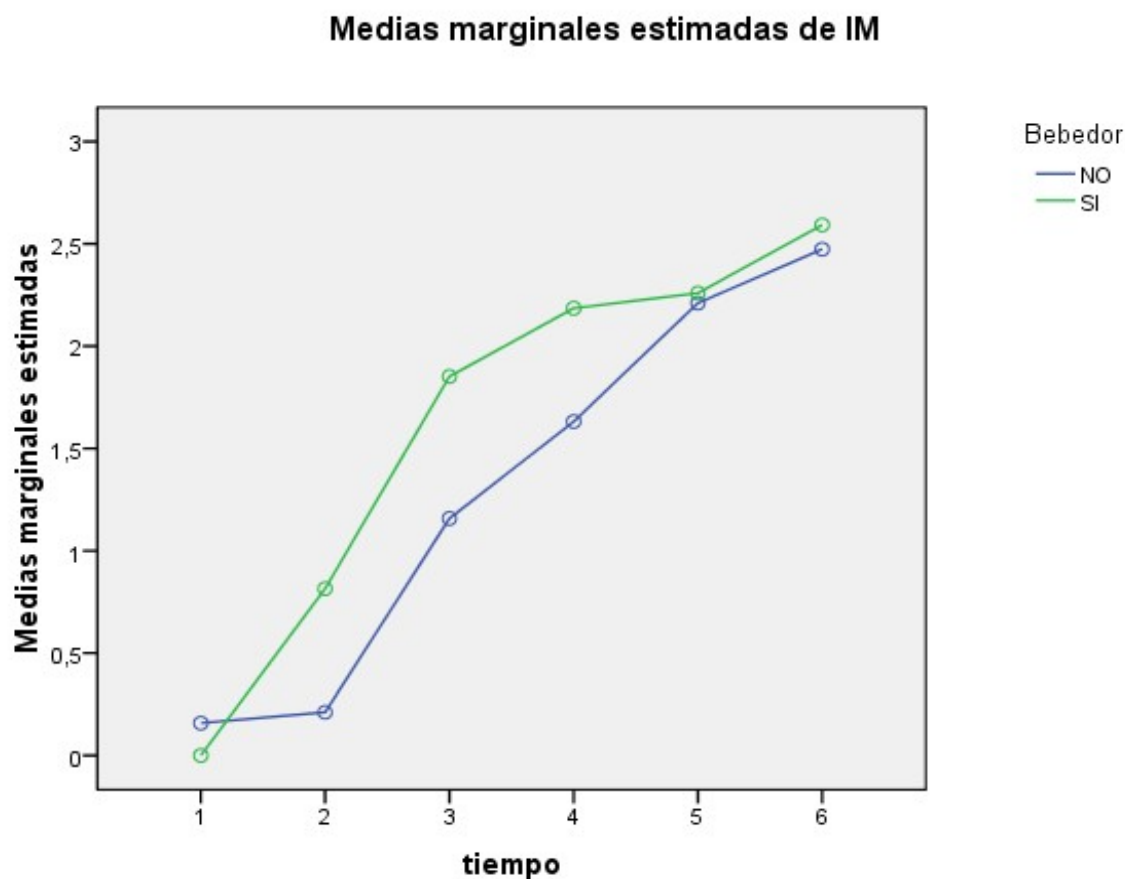


IM-BEBEDOR: compara la variable cuantitativa del índice de mucositis y el estado de la mucosa (0 normal, no mucositis; 1 eritema; 2 eritema, úlceras, imposibilidad de comer sólidos; 3 úlceras sólo se alimentan de líquidos; 4 no es posible la alimentación) con la variable cualitativa bebedor (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- Existen diferencias significativas en el comportamiento de bebedores y no bebedores del IM a lo largo del estudio ($p=0,042$).
- Existe una evolución significativa del IM a lo largo del tiempo tanto en los bebedores como en los no bebedores ($P<0,001$).
- Existen diferencias significativas en IM1 ($P=0,034$) entre bebedores (0,89) y no bebedores (0,36) y en IM2 ($p= 0,003$) entre bebedores (1,85) y no bebedores (1,08). No existen diferencias significativas en ningún otro tiempo.

Gráficos de perfil

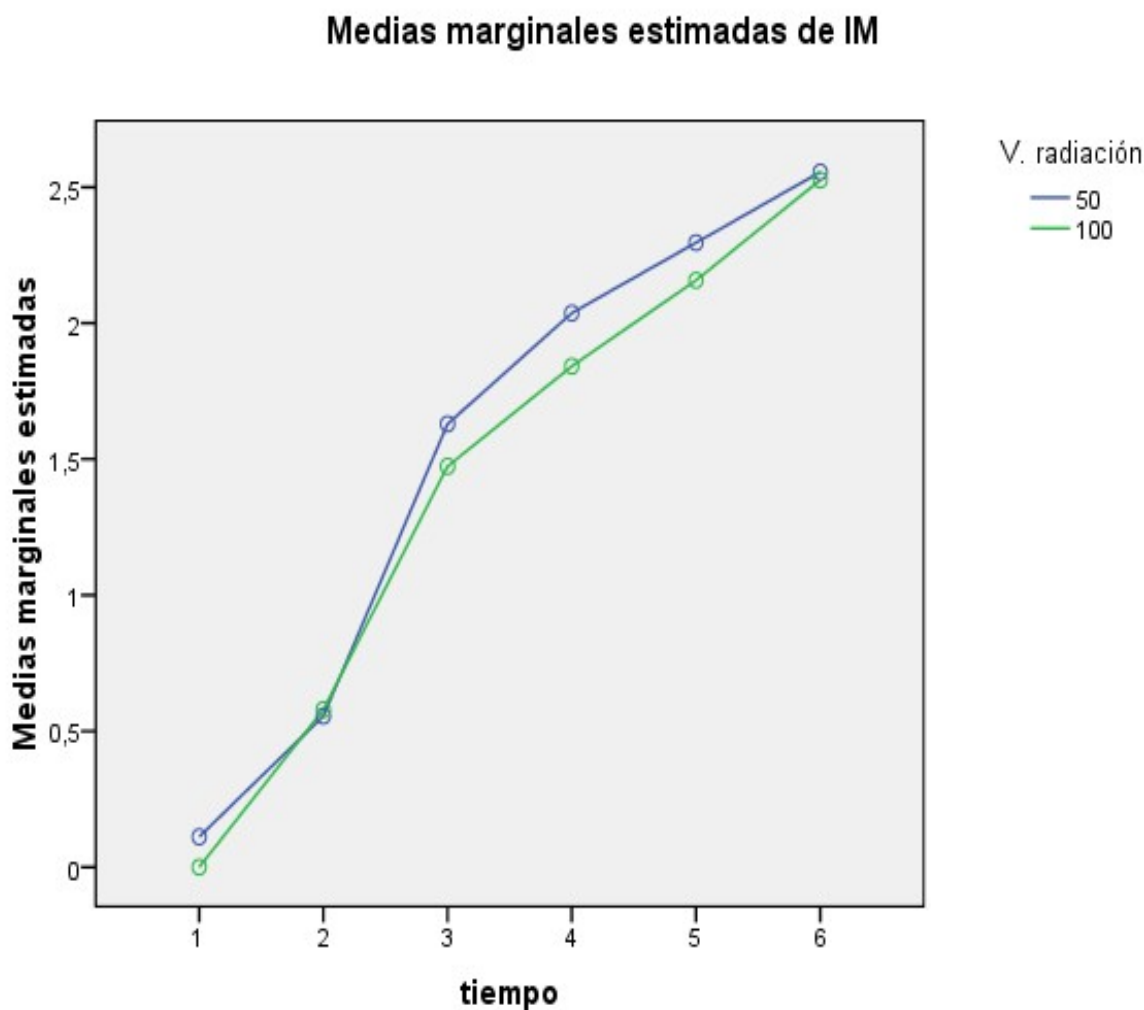


IM-VOLUMEN DE RADIACIÓN: compara la variable cuantitativa del índice de mucositis y el estado de la mucosa (0 normal, no mucositis; 1 eritema; 2 eritema, úlceras, imposibilidad de comer sólidos; 3 úlceras sólo se alimentan de líquidos; 4 no es posible la alimentación) con la variable cualitativa volumen de radiación (50% y 100%) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de volumen de radiación de IM a lo largo del estudio ($p=0,958$).
- Sí existe una evolución significativa del IM a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre los distintos volúmenes de radiación ($p=0,554$).

Gráficos de perfil

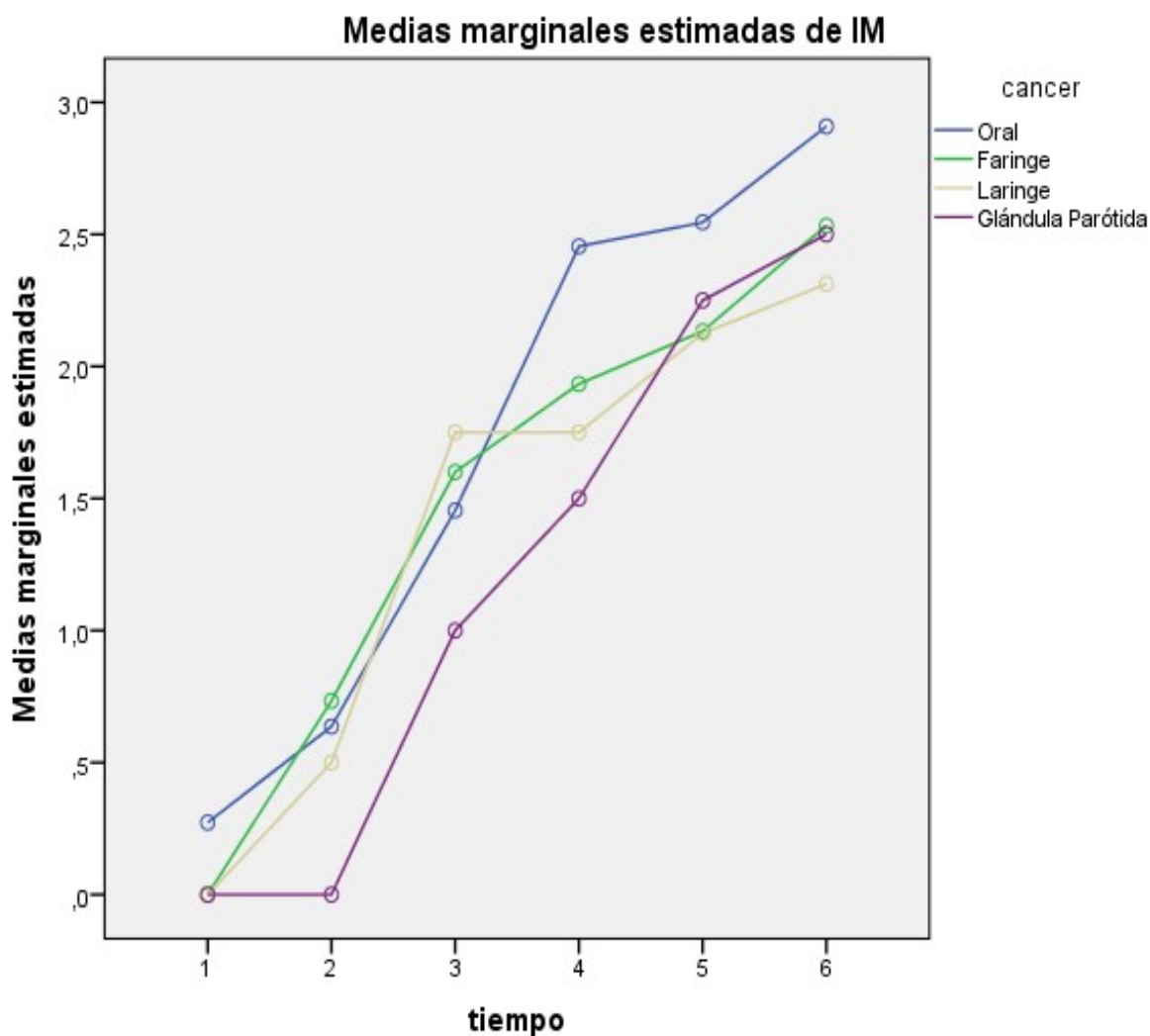


IM-LOCALIZACIÓN CÁNCER-CAMPO DE RADIACIÓN: compara la variable cuantitativa del índice de mucositis y el estado de la mucosa (0 normal, no mucositis; 1 eritema; 2 eritema, úlceras, imposibilidad de comer sólidos; 3 úlceras sólo se alimentan de líquidos; 4 no es posible la alimentación) con la variable cualitativa tipo de cáncer (1-oral, 2-faringe, 3-laringe, 4-parótida) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de cáncer del IM a lo largo del estudio ($p=0,638$).
- Sí existe una evolución significativa del IM a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre las distintas localizaciones de cáncer ($p=0,389$).

Gráficos de perfil

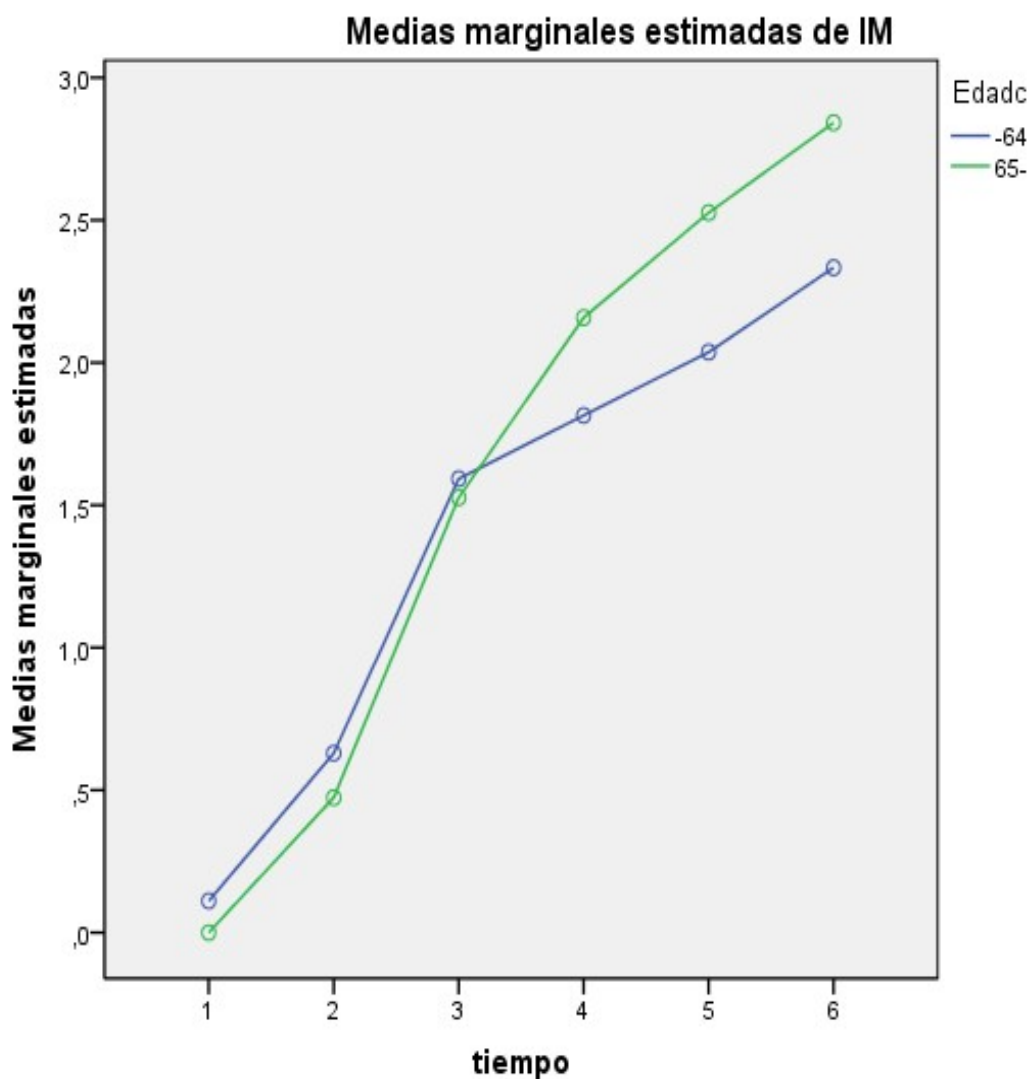


IM-EDAD: compara la variable cuantitativa del índice de mucositis y el estado de la mucosa (0 normal, no mucositis; 1 eritema; 2 eritema, úlceras, imposibilidad de comer sólidos; 3 úlceras sólo se alimentan de líquidos; 4 no es posible la alimentación) con la variable cuantitativa edad (0-menor de 64 años, 1-mayor de 64 años) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de la edad del IM a lo largo del estudio ($p=0,096$).
- Sí existe una evolución significativa del IM a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre los distintos grupos de edad ($p=0,323$).

Gráficos de perfil

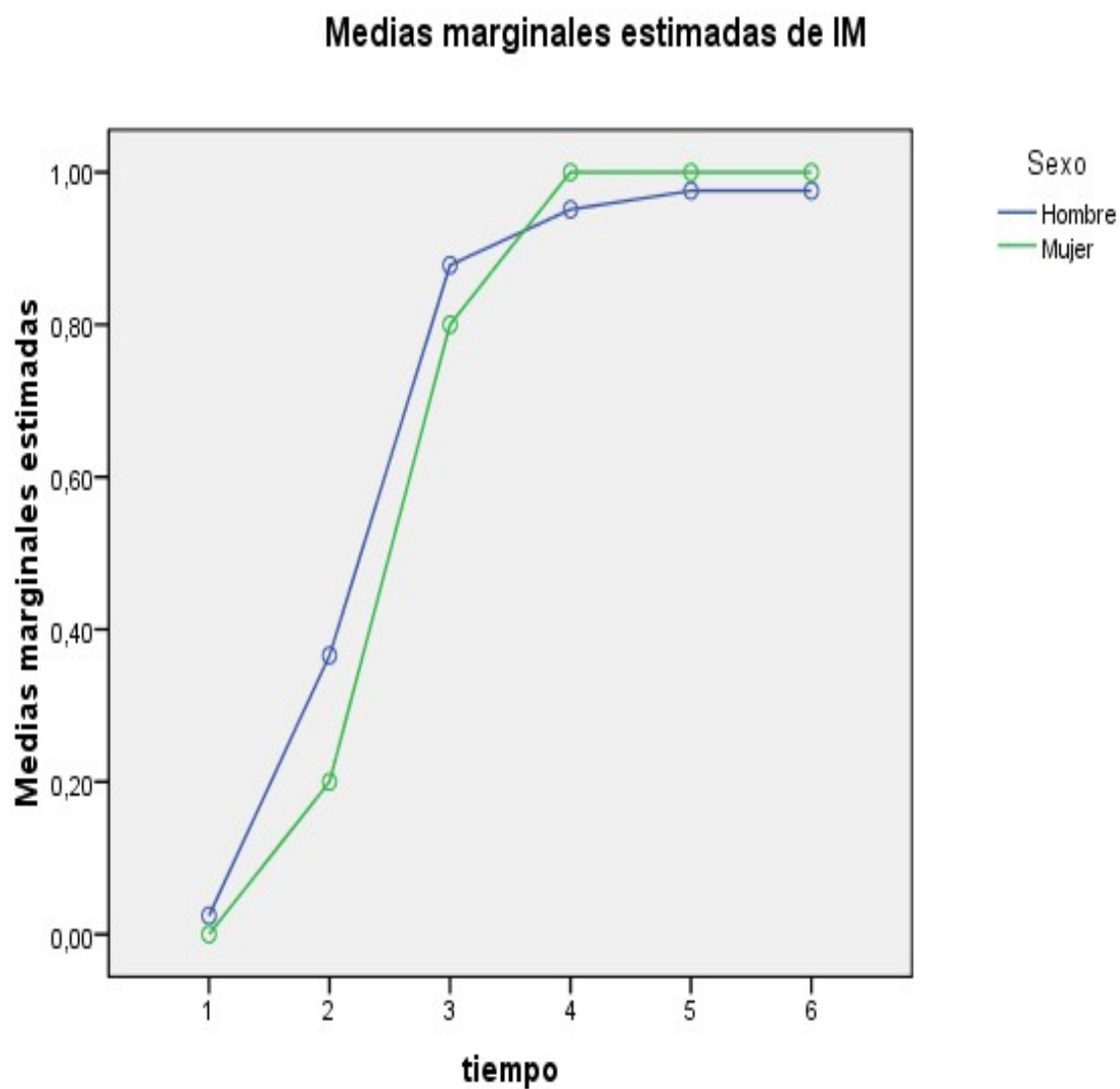


IMb-SEXO: compara la variable cuantitativa del índice de mucositis y el estado de la mucosa (0-NO, 1-SI) con la variable cualitativa sexo (0-hombre, 1-mujer) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de hombres y mujeres del IMb a lo largo del estudio ($p=0,724$).
- Sí existe una evolución significativa del IMb a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre hombres y mujeres ($p=0,664$).

Gráficos de perfil

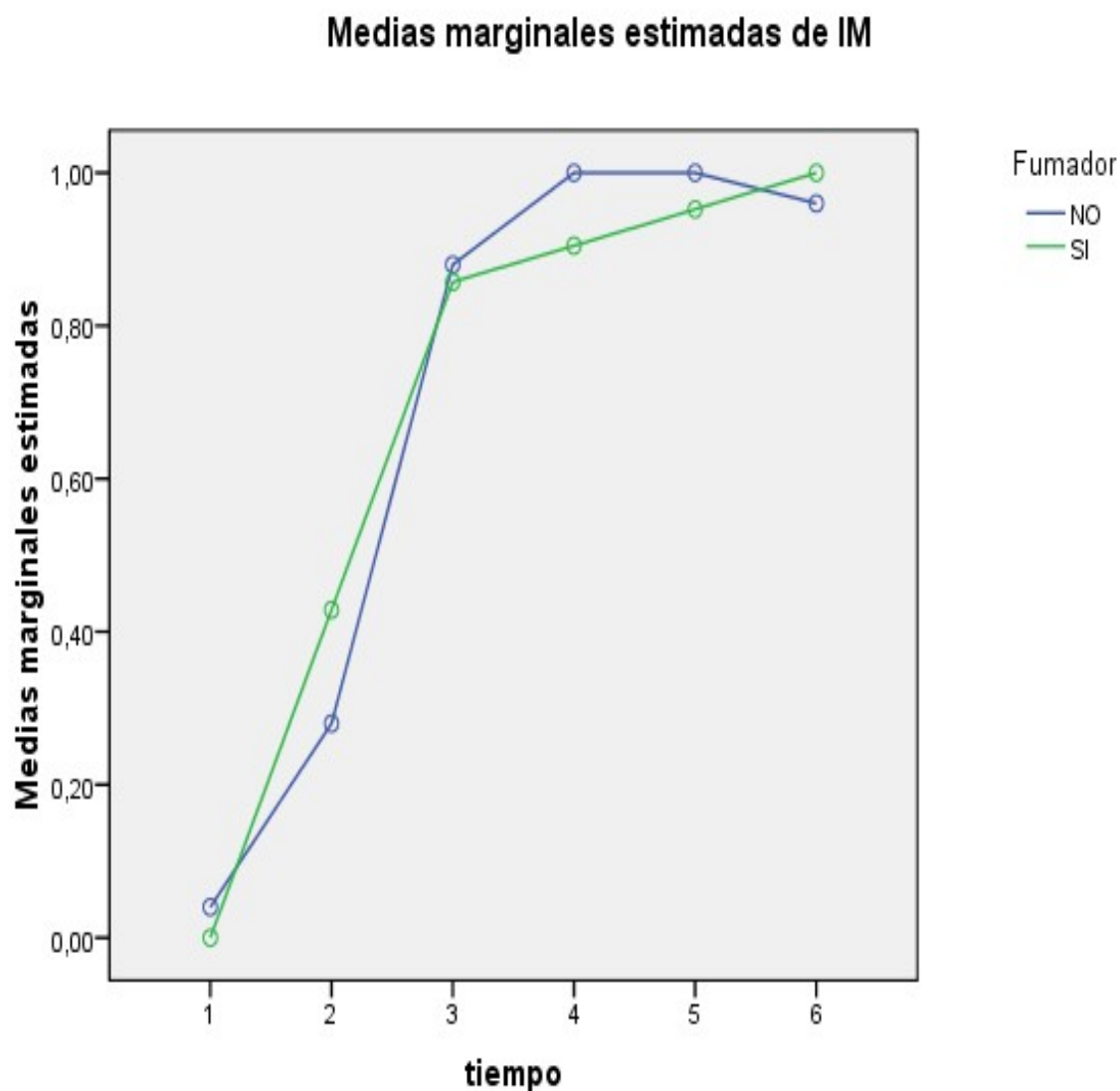


IMb-FUMADOR: compara la variable cuantitativa del índice de mucositis y el estado de la mucosa (0-NO, 1-SI) con la variable cualitativa fumador (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de fumadores y no fumadores del IMb a lo largo del estudio ($p=0,300$).
- Sí existe una evolución significativas del IMb a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre fumadores y no fumadores ($p=0,944$).

Gráficos de perfil

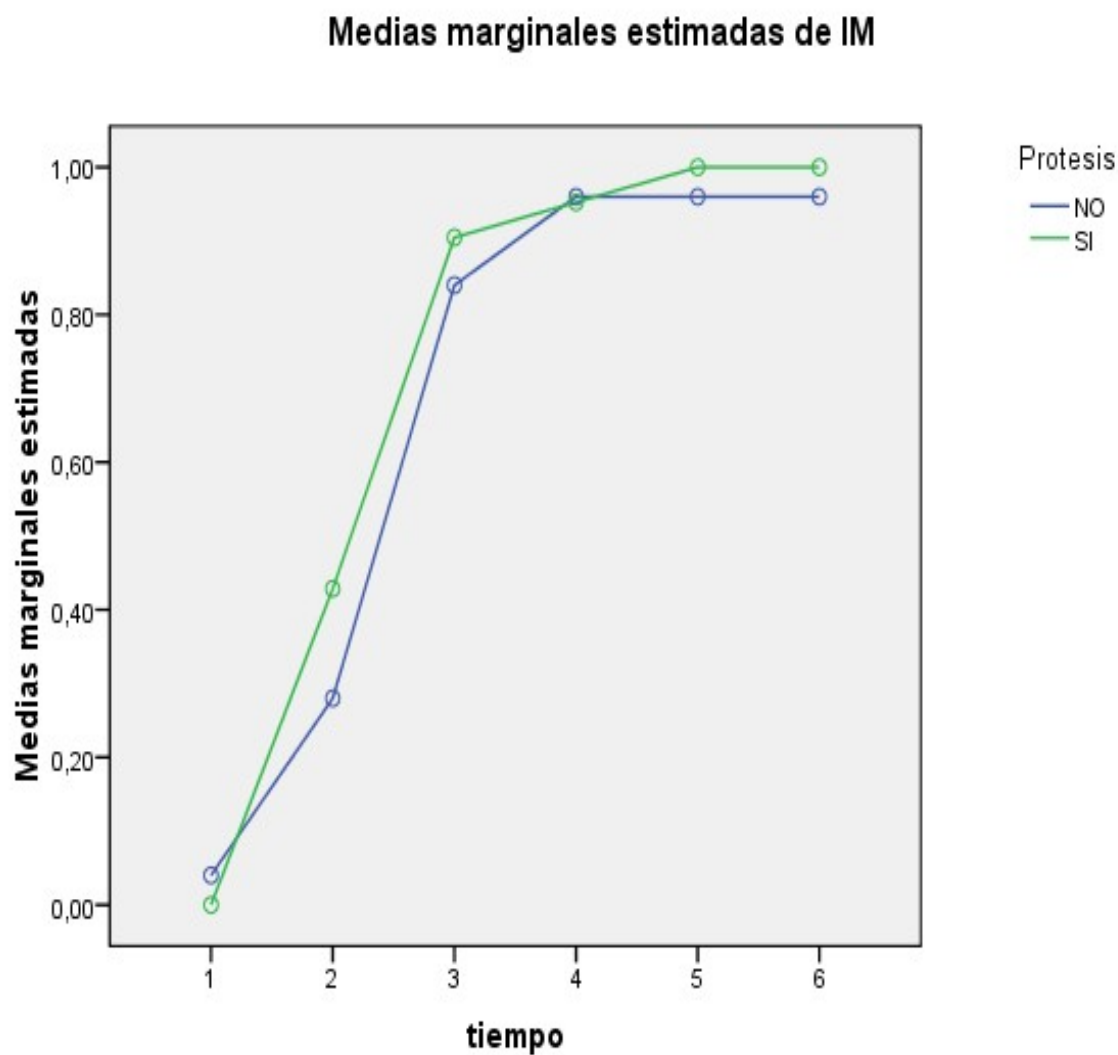


IMb-PRÓTESIS: compara la variable cuantitativa del índice de mucositis y el estado de la mucosa (0-NO, 1-SI) con la variable cualitativa portador de prótesis (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de portadores de prótesis y los no portadores del IMb a lo largo del estudio ($p=0,547$).
- Sí existe una evolución significativa del IMb a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre portadores de prótesis y los no portadores ($p=0,314$).

Gráficos de perfil

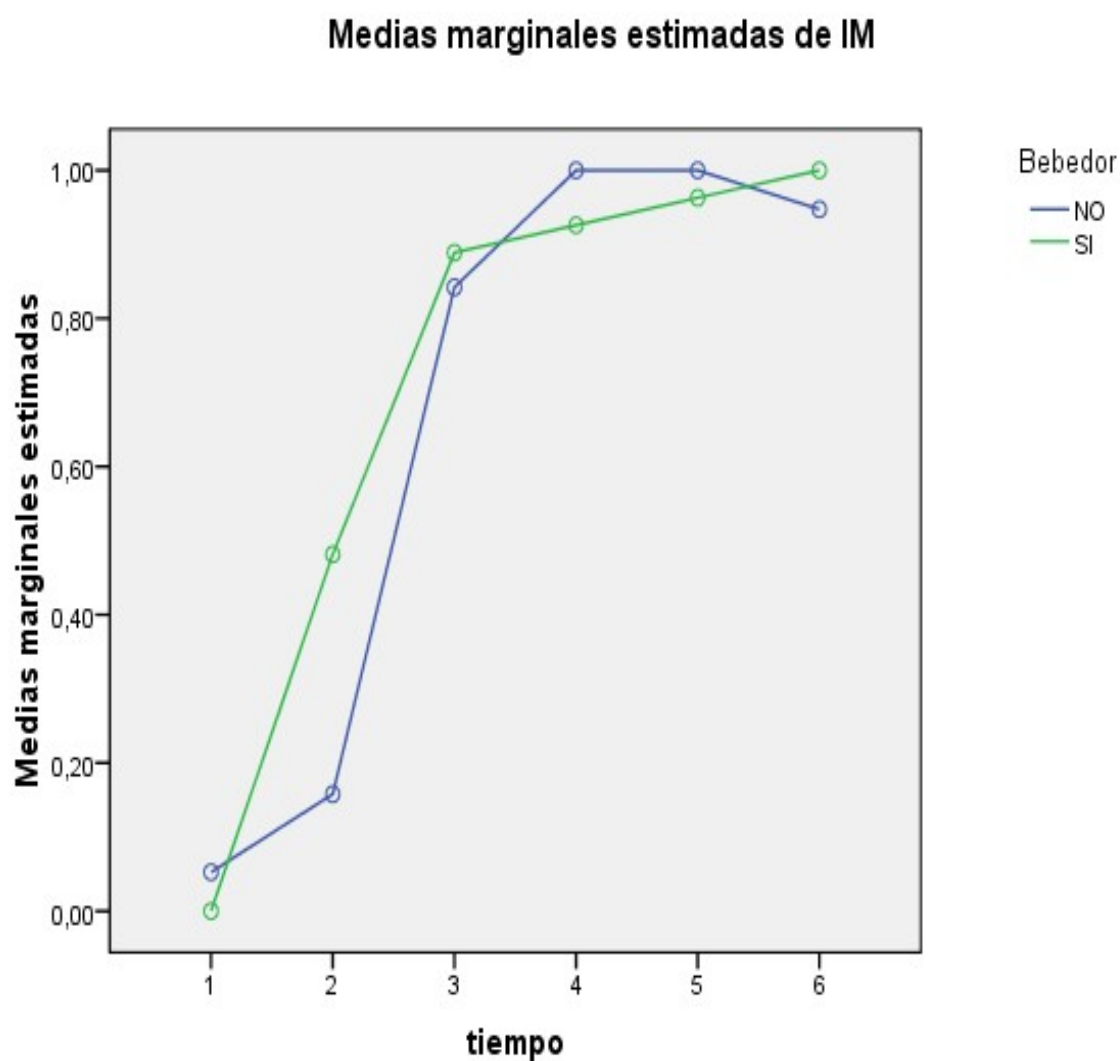


IMb-BEBEDOR: compara la variable cuantitativa del índice de mucositis y el estado de la mucosa (0-NO, 1-SI) con la variable cualitativa bebedor (0-NO, 1-SI) a lo largo del estudio.

Resultados:

- Existen diferencias significativas en el comportamiento de bebedores y no bebedores del IMb a lo largo del estudio ($p=0,015$).
- Existe una evolución significativa del IMb a lo largo del tiempo tanto en bebedores como en no bebedores ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas en ningún momento entre bebedores y no bebedores.

Gráficos de perfil

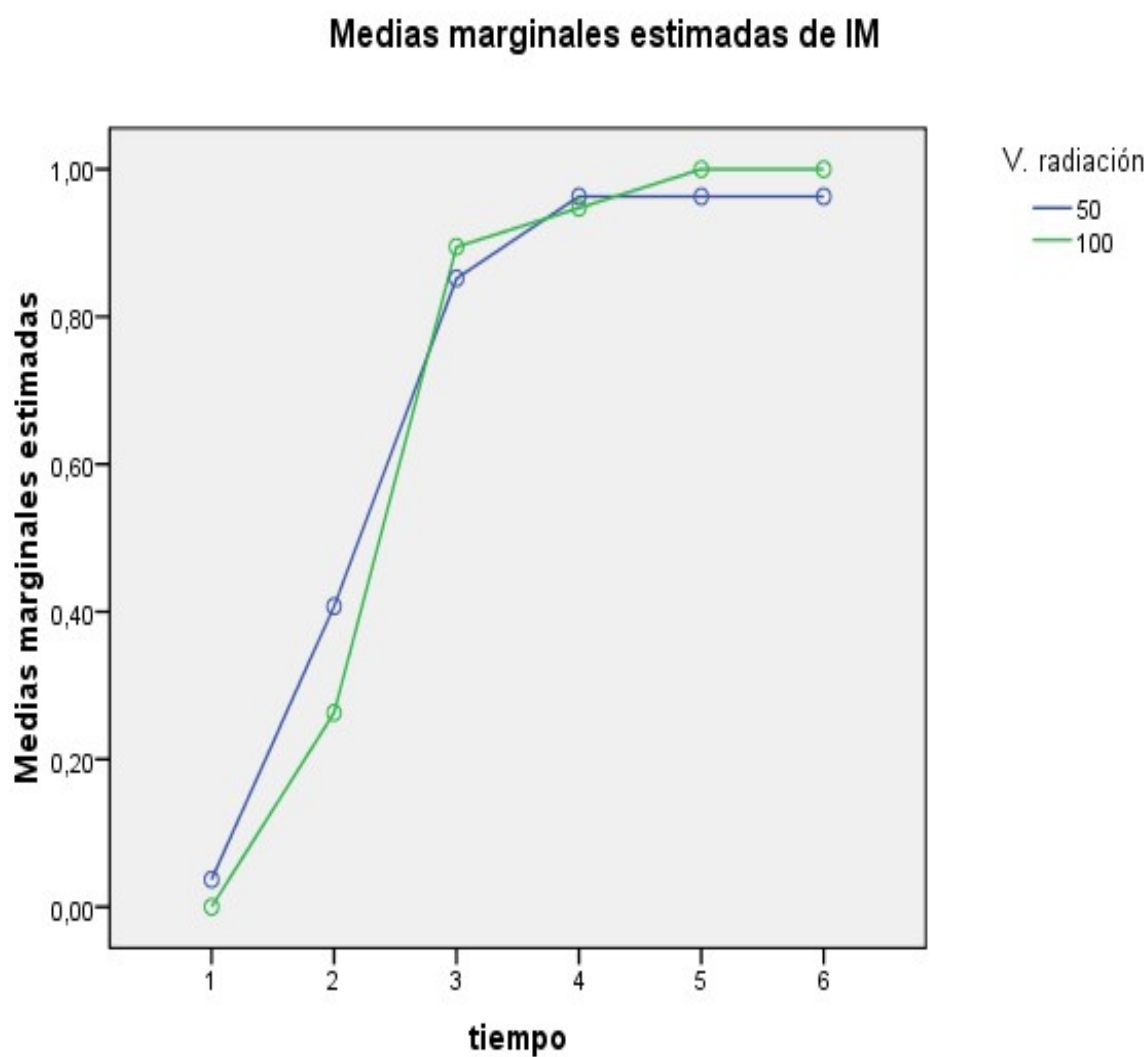


IMb-VOLUMEN DE RADIACIÓN: compara la variable cuantitativa del índice de mucositis y el estado de la mucosa (0-NO, 1-SI) con la variable cualitativa del volumen de radiación (50% y 100%) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento del volumen de radiación del IMb a lo largo del estudio ($p=0,469$).
- Sí existe una evolución significativa del IMb a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre los distintos volúmenes de radiación ($p=0,747$).

Gráficos de perfil

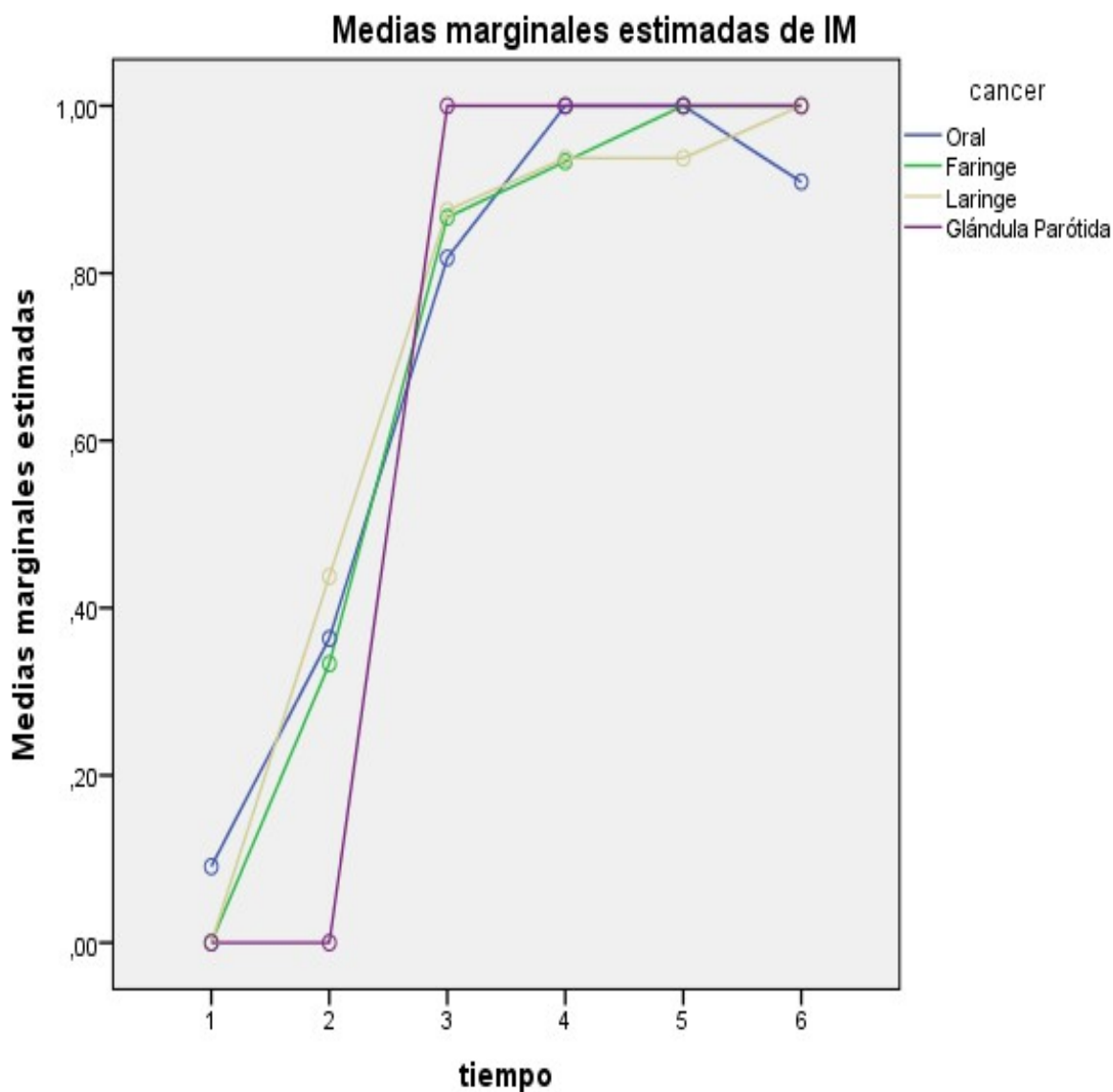


IMb-LOCALIZACIÓN CÁNCER-CAMPO RADIACIÓN: compara la variable cuantitativa del índice de mucositis y el estado de la mucosa (0-NO, 1-SI) con la variable cualitativa tipo de cáncer (1-oral, 2-faringe, 3-laringe, 4-parótida) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento cáncer del IMb a lo largo del estudio ($p=0,540$).
- Sí existe una evolución significativa del IMb a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre las distintas localizaciones de cáncer ($p=0,981$).

Gráficos de perfil

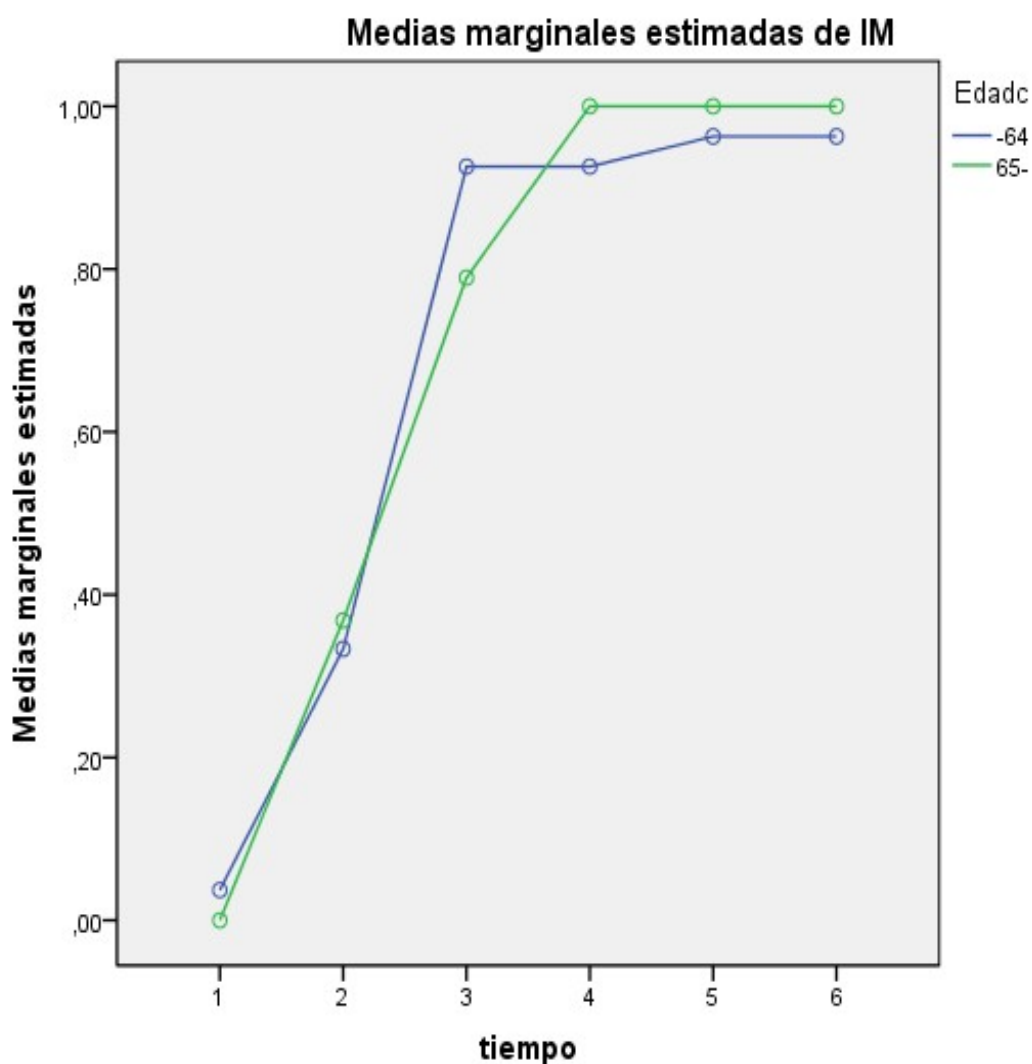


IMb-EDAD: compara la variable cuantitativa del índice de mucositis y el estado de la mucosa (0-NO, 1-SI) con la variable cuantitativa edad (0-menor de 64 años, 1-mayor de 64 años) a lo largo del estudio.

Resultados:

- No existen diferencias significativas en el comportamiento de la edad del IMb a lo largo del estudio ($p=0,412$).
- Sí existe una evolución significativas del IMb a lo largo del tiempo ($p<0,001$).
- No existen diferencias significativas entre los distintos grupos de edad ($p=0,969$).

Gráficos de perfil



5.8. RELACIÓN PACIENTES AMIFOSTINA

En nuestro estudio hubo un total de 11 pacientes de los 53 (20,7%) a los que se les administró amifostina como prevención de la xerostomía y candidiasis (pacientes nº 1, nº 2, nº 37, nº 39, nº 41, nº 44, nº 53, nº 54, nº 55, nº 56, nº 57).

En el caso de los carcinomas de laringe a los que se les administró ethyol® (paciente nº 1 y nº 37) se observó una menor severidad de ILO y xerostomía respecto a otros pacientes, por ejemplo nº 4 y nº 6 con carcinoma de laringe también y con la misma dosis de radiación (70 Gy), como se aprecia en la Tabla XXXVI.

TABLA XXXVI COMPARATIVA PACIENTES ETHYOL® I				
Laringe 70 Gy	Paciente nº 1 Ethyol®	Paciente nº 4	Paciente nº 37 Ethyol®	Paciente nº 6
ILO 0	0	0	0	0
ILO 1	0	0	0	3
ILO 2	0	1	1	2
ILO 3	0	2	1	5
ILO 4	3	2	2	4
ILO 5	1	3	1	5
ILO 6	2	3	3	3
FS 0	2 ml.	6 ml.	2 ml.	2 ml.
FS 1	1,5 ml.	4 ml.	2 ml.	0,4 ml.
FS 2	1 ml.	3 ml.	2 ml.	0,6 ml.
FS 3	0,8 ml.	0 ml.	2 ml.	0,6 ml.
FS 4	0,7 ml.	0 ml.	0 ml.	0,4 ml.
FS 5	0,6 ml.	0 ml.	0 ml.	1 ml.
FS 6	1 ml.	0 ml.	0 ml.	0,5 ml.

Hay casos (pacientes nº 2, nº 39, nº 41, nº 44, nº 54, nº 56) en los que no se obtuvo resultados beneficiosos debido a que en el cáncer de lengua, suelo de boca o rinofaringe; la mucositis en los labios y las lesiones linguales y en el paladar, seguían apareciendo tanto en pacientes con radioprotección como en los que no la recibían debido al campo de radiación, aunque la sensación de boca seca no era tan notoria, como se aprecia en la Tabla XXXVII.

TABLA XXXVII COMPARATIVA PACIENTES ETHYOL® II				
Rinofaringe 70 Gy	Paciente n° 2 Ethyol®	Paciente n° 56 Ethyol®	Paciente n° 24	Paciente n° 18
ILO 0	0	0	0	0
ILO 1	0	1	1	2
ILO 2	2	2	6	5
ILO 3	5	2	3	6
ILO 4	7	1	4	7
ILO 5	7	1	4	5
ILO 6	6	1	4	4
ILO 7	7		3	
Cavidad oral 60 Gy	Paciente n° 41 Ethyol®	Paciente n° 44 Ethyol®	Paciente n° 7	Paciente n° 19
ILO 0	0	0	0	0
ILO 1	0	0	0	0
ILO 2	7	3	3	5
ILO 3	7	9	5	6
ILO 4	5	8	4	12
ILO 5	6	7	6	12
ILO 6	8	6		

6. DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

La **candidiasis** bucal es una de las entidades nosológicas más frecuentes e importantes que afectan la cavidad bucal y comprende una serie de procesos muy variados provocados por la acción patógena de hongos del género *Candida*, considerados tradicionalmente como residentes comunes saprofitos, u oportunistas de la mucosa bucal, gastrointestinal y genitourinaria y de otras superficies cutáneomucosas de individuos sanos.

La planificación del tratamiento oncológico va a estar condicionada por una serie de factores, unos relativos a las características de los pacientes y otros en relación a los métodos terapéuticos utilizados. Los pacientes sometidos a radioterapia como tratamiento al cáncer oral tienen una mayor predisposición a desarrollar candidiasis debido entre otros factores a los bajos niveles de saliva inducidos por la radiación, a los cambios a nivel de la mucosa, que experimenta fenómenos de denudación y ulceración en los pacientes con cáncer que pueden provocar complicaciones clínicas importantes (mucositis), a los propios efectos del cáncer a nivel inmunitario y a la toma de medicación que cambia la microbiota oral favoreciendo el sobrecrecimiento de la *Candida* ²⁴⁶⁻²⁵¹.

En nuestro estudio, el diagnóstico de candidiasis se ha basado en la evidencia clínica y, posteriormente, la confirmación de la misma mediante cultivo. Al ser un microorganismo comensal en la cavidad oral en un porcentaje muy elevado de casos, la presencia de *Candida* en los cultivos orales es muy frecuente y, por ello, para confirmar la enfermedad tienen que existir tanto lesiones compatibles con candidiasis como resultados positivos del cultivo. En nuestro caso, en todos los pacientes del estudio se realizaron análisis microbiológicos mediante cultivo en medio Sabouraud. Epstein y cols.¹²³, Ramirez y cols.²⁰⁷ realizaron el diagnóstico clínico de candidiasis mediante exámen oral, cultivo y la efectividad del tratamiento antifúngico. Los cultivos se realizaron en agar sangre y Sabouraud ^{247, 249, 250}. Thaweboon y cols.²⁰⁸ utilizaron CHROMO agar. En el estudio de Deng y cols.²⁴⁷, el diagnóstico de candidiasis se basó en la cuantificación de lesiones eritematosas y pseudomembranosas. Dahiya y cols.²⁵⁰ lo realizaron mediante técnica de Sabouraud y además cada especie se individualizó con la prueba Ca3 para analizar el tipo de ADN.

Uno de los objetivos de nuestro estudio es evaluar la prevalencia de candidiasis durante la radioterapia. De los 53 pacientes que incluimos en el estudio 51 de ellos desarrollaron la candidiasis oral y orofaríngea (95% de prevalencia), un resultado elevado si lo comparamos con el estudio de Ramirez y cols.²⁰⁷ (75% de prevalencia), con el estudio de Epstein y cols.¹²³ (33% de prevalencia), con el estudio de Deng y cols. ²⁴⁷ (55,2% de incidencia) y con el estudio de Dahiya y cols.²⁵⁰ (70,3%). En el estudio de Thaweboon y cols.²⁰⁸ obtuvieron un 100% de prevalencia. Las diferencias existentes radica en la dificultad de la toma de cultivo y también en el número de pacientes incluidos en cada estudio (46 pacientes, 27 pacientes, 29 pacientes, 37 pacientes y 22 pacientes respectivamente).

De los diferentes tipos clínicos de candidiasis observadas, la más frecuente ha sido la eritematosa, con 29 casos de los 51 pacientes con candidiasis (56%), habiéndose presentado formas mixtas con frecuencia. Así, la asociación de candidiasis eritematosa y queilitis angular se dió en 9 casos (17%), las formas eritematosa y pseudomembranosa aparecieron juntas en 7 casos (14%) y la forma eritematosa-pseudomembranosa-queilitis angular se observó en 6 de los 51 casos de candidiasis (12%). Según Epstein y cols.¹²³, la forma eritematosa tiene relación con la toxicidad del tratamiento radioterápico, por tanto, las áreas de mucositis durante la radiación pueden infectarse por *Candida* como efecto secundario y de este modo originar candidiasis eritematosa.

En cuanto a las lesiones observadas en los pacientes de nuestro estudio, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas respecto a la influencia del **campo de radiación** de la cavidad oral, del campo de la faringe, del campo de la laringe o del campo parotídeo a lo largo del estudio ($p < 0,001$). De todos modos, esta influencia parece a priori obvia, dado que los campos de radiación delimitan de forma concreta áreas que van a verse sometidas a intensidades de radiación más perjudiciales para los tejidos sanos. Así, en función del campo de radiación, se pueden prever la localización de las estructuras orales que resultarán afectadas. Los resultados indican, de este modo, que la variable campo de radiación influye en el ILO. Se observa que en ILO3 las diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,011$) se encuentran entre el campo oral (5,33) y el campo laríngeo (2,12); el significado de este resultado es que en la radioterapia de la cavidad oral existen lesiones más severas de candidiásicas que en el campo laríngeo. Lo mismo ocurre en el ILO4 ($p = 0,003$) entre oral (5,33) y faringe (4,56) y entre faringe (4,56) y laringe (2,18) y en ILO5 las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) se encuentran entre el campo oral (6,82) y el campo faríngeo (3,87) y también entre campo oral (6,82) y el campo laríngeo (2,44). Nuestros resultados sólo hemos podido compararlos con el estudio de Cankovic y cols.²⁵¹ que relacionan la influencia del campo de radiación como factor de riesgo con la incidencia de candidiasis durante la radiación. En este estudio no encuentran diferencias significativas entre la presencia de candidiasis y la localización del cáncer. Debemos señalar en este sentido que en este estudio todos los pacientes presentaban cáncer de localización oral, no estando incluido el cáncer orofaríngeo, laríngeo, ni parotídeo, y quizás por ello no se obtienen diferencias al presentar todos el mismo campo de radiación.

Respecto a ILOm existen igualmente diferencias estadísticamente significativas con respecto a la influencia de la localización del campo de radiación, según sea, oral, faríngeo, laríngeo o parótida a lo largo del estudio ($p = 0,004$). En ILOm3 existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) entre el campo de radiación de la cavidad oral (1,83) y el campo faríngeo (0,79) y entre cavidad oral (1,83) y el campo laríngeo (0,18) y en ILOm5 ($p = 0,001$) entre el campo de la cavidad

oral (2) y el laríngeo (0,44). En ILomb existen diferencias estadísticamente significativas con respecto a la localización del campo de radiación, según sea oral, faríngeo, laríngeo o parótida ($p=0,027$). En ILomb3 ($p=0,003$) entre cavidad oral (0,75) y laringe (0,12) y entre laringe (0,12) y faringe (0,56) y en ILomb5 ($p=0,004$) entre cavidad oral (0,9091) y laringe (0,25). Estos resultados avalan el hecho de que en la mucosa yugal aparecerán más lesiones micóticas y más severas cuando la cavidad oral se encuentre dentro de los límites del campo de radiación, que con respecto a los otros campos de radiación. La poca queratinización de la mucosa yugal es quizás el factor que influye en la mayor prevalencia lesional en este área. Según Epstein y cols.¹²³ la queilitis angular y el eritema de la mucosa yugal se incrementan incluso aunque no estén incluidas en el campo de radiación.

La localización de una lesión maligna guarda también una estrecha relación con la presencia y severidad de las lesiones candidiásicas encontradas, lo cual parece lógico, puesto que hay una estrecha relación entre la variable localización y el campo de radiación previamente comentado.

En la radioterapia de la **cavidad oral**, durante las primeras fases del tratamiento, el lugar donde se localizan más lesiones candidiásicas fue en la **lengua** y en la **mucosa yugal** (de los 12 pacientes, los 12 tuvieron lesiones tanto en lengua como en mucosa yugal, con una prevalencia de **100%** ambas localizaciones). En el paladar también se localizan lesiones (de los 12 pacientes, 11 desarrollaron lesiones en esta localización con un 91% de prevalencia), y la comisura bucal se encuentra menos afectada (5 de los 12 pacientes, 41% de prevalencia) existiendo factores que están relacionados con la aparición en esta localización, como el hecho de ser portador de prótesis removible (nº 19), tener VIH (nº 41) y tener disminuída la dimensión vertical (nº 42, nº 44, nº 49). Li CY y cols.²⁵² realizaron un estudio en el que analizaron los efectos de la radiación sobre 36 ratas. 6 ratas formaron el grupo control sobre las que radiaron la cabeza con dosis de 30 Gy. En todas las ratas se observaron lesiones en lengua. Zhao y cols.²⁵³ en un estudio parecido sobre los efectos de la radiación en ratas obtuvieron resultados similares en la lengua. Dörr y cols.²⁵⁴ demostraron que la queratinización disminuye las lesiones orales producidas por la radioterapia.

Al finalizar la radioterapia, tanto las lesiones de la lengua, mucosa, paladar y de la comisura disminuyeron (9 de los 12 en lengua 75%, 9 de los 12 en mucosa 75%, 9 de los 12 en paladar 75% y 4 de los 12 en comisura 33%), todo ello debido a la instauración de las medidas terapéuticas específicas, como la aplicación de antifúngicos. Como observamos, la dosis administrada en el campo a radiar afecta especialmente a las estructuras orales situadas en él, e influyen en las lesiones candidiásicas tanto iniciales y finales como se observa en la Tabla XXXVIII.

TABLA XXXVIII PACIENTES CÁNCER CAVIDAD ORAL

Pacientes cáncer Cavidad oral	Factores	Tipo candidiasis	Localización inicial lesiones	Campo radiación	Localización final lesiones
Nº 7	Fumador Bebedor	Eritematosa	Paladar Lengua Mucosa	Cavidad oral	Paladar Lengua Mucosa
Nº 10	Fumador Bebedor Prótesis removible	Eritematosa	Paladar Lengua Mucosa	Cavidad oral	Paladar Lengua Mucosa
Nº 17		Eritematosa	Paladar Lengua Mucosa	Cavidad oral	Paladar Lengua Mucosa
Nº 19	Bebedor Prótesis removible	Eritematosa Queilitis angular	Paladar Lengua Mucosa Comisura	Cavidad oral	Paladar Lengua Mucosa Comisura
Nº 22		Eritematosa	Paladar Lengua Mucosa	Cavidad oral	Paladar Lengua Mucosa
Nº 29	Fumador Bebedor	Eritematosa Pseudomembranosa	Paladar Lengua Mucosa	Cavidad oral	Lengua
Nº 38		Eritematosa Pseudomembranosa	Paladar Lengua Mucosa	Cavidad oral	Paladar Mucosa
Nº 41		Eritematosa Pseudomembranosa Queilitis angular	Paladar Lengua Mucosa Comisura	Cavidad oral	Paladar Lengua Mucosa Comisura
Nº 42		Eritematosa Pseudomembranosa Queilitis angular	Paladar Lengua Mucosa Comisura	Cavidad oral	Paladar Comisura
Nº 44	Fumador Bebedor	Eritematosa Pseudomembranosa Queilitis angular	Paladar Lengua Mucosa Comisura	Cavidad oral	Paladar Lengua Mucosa Comisura
Nº 48	Fumador Bebedor	Eritematosa Psudomembranosa	Paladar Lengua Mucosa	Cavidad oral	Paladar Lengua Mucosa
Nº 49		Eritematosa Queilitis angular	Lengua Mucosa Comisura	Cavidad oral	Lengua Mucosa Comisura

En la radioterapia **faríngea**, el lugar donde se localizan más lesiones al comenzar la radioterapia, fue en el **paladar** (de los 16 pacientes, los 16 tuvieron lesiones en el paladar con una prevalencia de **100%**). En la mucosa yugal, aparecen lesiones con una prevalencia del 81% (13 pacientes), la lengua se encuentra menos afectada (de los 16 pacientes, 10 tuvieron lesiones en esta localización con una prevalencia de 62%), y la comisura bucal es la localización menos afectada (25%). Como en la situación anterior, otros factores no asociados al tratamiento radioterápico parecen influir en estas diferentes cifras de prevalencia entre localizaciones (nº 2 y nº 18 son fumadores y bebedores, nº 33 portador de prótesis removible y nº 51 disminuida la dimensión vertical). Vera-Llonch y cols.²⁵⁵ analizaron las lesiones de 450 pacientes sometidos a radioterapia en cabeza y cuello. El cáncer de faringe obtuvo menos lesiones orales que el de cavidad oral, aunque la localización de éstas no se especifica y tienen relación directa con la cantidad de dosis de radiación. A mayor dosis más lesiones aparecen. El daño es mayor en las glándulas salivales, puesto que, están localizadas en ese campo y van a dañarse al 100% en la producción salival, tanto en cantidad como en calidad. Rubira y cols.²⁵⁶ analizaron a 100 pacientes con cáncer de cabeza y cuello y encontraron un resultados significativos entre los niveles de saliva y la presencia de *Candida* ($p=0,028$).

En la última semana de radiación, tanto las lesiones del paladar, mucosa yugal, lengua y comisura disminuyeron. De los 16 pacientes con lesiones en el paladar 11 las mantuvieron hasta el final (68%), las lesiones de mucosa yugal también disminuyeron (de 16 casos que había al principio sólo quedaron 6 casos, al igual que las lesiones linguales (56%) y comisurales (de los 4 casos iniciales se redujeron a 2 con un 12% de prevalencia respecto al principio) como se observa en la Tabla XXXIX, al igual que en la cavidad oral, la localización de las lesiones candidiásicas iniciales y finales en el campo faríngeo tienen una relación directa con la zona que se está tratando.

TABLA XXXIX PACIENTES CÁNCER FARINGE

Pacientes cáncer Faringe	Factores	Tipo candidiasis	Localización inicial lesiones	Campo radiación	Localización final lesiones
Nº 2	Fumador Bebedor	Eritematosa Queilitis angular	Paladar Lengua Mucosa Comisura	Faringe	Paladar Lengua Mucosa
Nº 9	Fumador Bebedor Prótesis removible	Eritematosa	Paladar	Faringe	Paladar
Nº 11	Bebedor Fumador	Eritematosa	Paladar Mucosa	Faringe	Paladar
Nº 14	Fumador Bebedor Prótesis removible	Eritematosa	Paladar Lengua Mucosa	Faringe	
Nº 18	Fumador Bebedor	Eritematosa Pseudomembranosa Queilitis angular	Paladar Lengua Mucosa Comisura	Faringe	Paladar Lengua Mucosa
Nº 20	Fumador Bebedor Prótesis removible	Eritematosa	Paladar Mucosa	Faringe	
Nº 24		Eritematosa	Paladar Lengua Mucosa	Faringe	Lengua Mucosa
Nº 26	Fumador Bebedor	Eritematosa Pseudomembranosa	Paladar Lengua Mucosa	Faringe	Paladar Lengua Mucosa
Nº 27		Eritematosa Queilitis angular	Paladar Lengua Mucosa	Faringe	Lengua Mucosa
Nº 33	Bebedor Prótesis removible	Eritematosa Queilitis angular	Paladar Lengua Mucosa Comisura	Faringe	Paladar Lengua Mucosa Comisura
Nº 35	Prótesis removible	Eritematosa	Paladar	Faringe	Paladar
Nº 39	Fumador Prótesis removible	Eritematosa	Paladar Lengua Mucosa	Faringe	Paladar Lengua Mucosa
Nº 40	Bebedor Prótesis removible	Eritematosa	Paladar Lengua Mucosa	Faringe	Paladar Lengua
Nº 51		Eritematosa Psudomembranosa Queilitis angular	Paladar Mucosa Comisura	Faringe	Paladar Comisura

En la radioterapia **laríngea**, al principio del tratamiento, el lugar donde se localizan más lesiones fue en la **lengua** (de los 17 pacientes 12 desarrollaron lesiones en la lengua con una prevalencia de **70%**). En la mucosa yugal y en el paladar también se localizaron lesiones (10 de los 17 pacientes con una prevalencia de 58% en ambas localizaciones). La localización menos afectada es la comisura (de los 17 pacientes 3 desarrollaron queilitis angular con una prevalencia de 17%) que como siempre se encuentra afectada por otros factores (nº 30 portador de prótesis removible y el nº 45 disminuía la dimensión vertical). Como siempre, al final del tratamiento de radioterapia las lesiones disminuyeron. En las lesiones linguales la prevalencia disminuye hasta un 35 % (6 de 17), de los pacientes con lesiones en el paladar (5 de 17) hasta un 29% de prevalencia, de los pacientes con lesiones en la mucosa (4 de 17) hasta un 23% de prevalencia, de los pacientes con lesiones comisurales (1 de 17) hasta un 5% de prevalencia.

Hutcheson y cols.²⁵⁷ concluyeron con su estudio de 40 pacientes que en el campo de radiación de la laringe, la principal sintomatología es la disfonía (100%) y nos encontramos con pocas lesiones candidiásicas a nivel orofaríngeo, debido a la limitación de su campo de radiación; de igual manera las glándulas salivales se encuentran poco dañadas por la radiación y su repercusión en la hiposalivación es poco notorio, aunque la sensación de xerostomía se mantiene. Okubo y cols.²⁵⁸ estudiaron los efectos de radiación a 40 pacientes con cáncer de laringe y en ellos, el principal problema fue la severa dermatitis (20%) y sólo 6 pacientes tuvieron mucositis en la laringe diagnosticada mediante laringoscopio. La principal influencia es la zona a radiar que va a recibir la dosis y los efectos secundarios de la radiación en la zona que se está tratando, como se observa en la Tabla XXXX.

TABLA XXXX PACIENTES CÁNCER LARINGE

Pacientes cáncer Laringe	Factores	Tipo candidiasis	Localización inicial lesiones	Campo radiación	Localización final lesiones
Nº 1	Fumador Bebedor	Eritematosa	Paladar Mucosa	Laringe	
Nº 4	Bebedor Prótesis removible	Eritematosa	Lengua	Laringe	Paladar Lengua
Nº 5	Fumador Bebedor	Eritematosa	Mucosa	Laringe	
Nº 6	Bebedor	Eritematosa	Paladar Lengua Mucosa	Laringe	Lengua
Nº 8	Fumador Prótesis removible	Eritematosa	Lengua	Laringe	Mucosa
Nº 15	Fumador Bebedor	Eritematosa Pseudomembranosa Queilitis angular	Paladar Lengua Mucosa Comisura	Laringe	Paladar
Nº 23	Fumador Bebedor Prótesis removible	Eritematosa	Paladar Mucosa	Laringe	
Nº 25	Fumador Bebedor	Eritematosa Pseudomembranosa	Paladar Lengua Mucosa	Laringe	Lengua Mucosa
Nº 28		Eritematosa	Paladar Lengua	Laringe	
Nº 30	Prótesis removible	Eritematosa Queilitis angular	Lengua Mucosa Comisura	Laringe	
Nº 31	Fumador Bebedor			Laringe	
Nº 34	Prótesis removible	Eritematosa Queilitis angular	Lengua	Laringe	Lengua
Nº 37	Prótesis removible	Eritematosa	Lengua Paladar	Laringe	
Nº 45	Bebedor	Eritematosa Queilitis angular	Paladar Lengua Mucosa Comisura	Laringe	Paladar Lengua Mucosa Comisura
Nº 47	Bebedor Fumador	Eritematosa Pseudomembranosa	Paladar Lengua Mucosa	Laringe	Paladar Lengua Mucosa
Nº 52				Laringe	
Nº 57	Prótesis removible	Eritematosa Pseudomembranosa	Paladar Lengua Mucosa	Laringe	Paladar

En la radioterapia **parotídea**, durante las primeras fases del tratamiento, el **paladar** es donde se localizan más lesiones (7 de 8 con una prevalencia de **87%**). En la mucosa yugal también se localizaron lesiones (4 de los 8 pacientes con una prevalencia de 50%), las lesiones linguales aparecieron en un 37% (3 de los 8 pacientes) y, como siempre, la localización menos afectada fue la comisura con un 12% (1 de los 8) encontrándose afectada por la presencia de la prótesis removible que llevaba el paciente nº 21. En este campo el principal efecto secundario es la hiposalivación. Ortholan y cols.²⁵⁹ realizaron una revisión bibliográfica de estudios sobre radiaciones en glándulas salivales concluyendo que la hiposalivación se produce con dosis entre 25-30 Gy y que los niveles de saliva dependen de la afectación de la glándula parótida. Al finalizar la radioterapia las lesiones disminuyeron, las lesiones en paladar hasta un 50% (4 de 8), las lesiones en mucosa yugal hasta un 37% (3 de 8), las lesiones linguales hasta un 25% (2 de 8) y la queilitis comisural se mantiene en 12% (recordemos la presencia de prótesis removible), como se aprecia en la Tabla XXXXI.

TABLA XXXXI PACIENTES CÁNCER PARÓTIDA

Pacientes cáncer Parótida	Factores	Tipo candidiasis	Localización inicial lesiones	Campo radiación	Localización final lesiones
Nº 12	Fumador Bebedor	Eritematosa	Paladar Lengua Mucosa	Parótida	Mucosa
Nº 13	Fumador Bebedor Prótesis removible	Eritematosa	Paladar	Parótida	Paladar
Nº 16	Prótesis removible	Eritematosa	Paladar	Parótida	
Nº 21	Prótesis removible	Eritematosa Queilitis angular	Paladar Mucosa Comisura	Parótida	Comisura
Nº 36	Prótesis removible	Eritematosa	Paladar	Parótida	Paladar
Nº 50	Prótesis removible	Eritematosa	Lengua Mucosa	Parótida	Lengua Mucosa
Nº 53		Eritematosa	Paladar	Parótida	Paladar
Nº 55		Eritematosa	Paladar Lengua Mucosa	Parótida	Paladar Lengua Mucosa

El **alcohol** como factor de riesgo de candidiasis en pacientes radiados ha sido analizado en el estudio de Epstein y cols.¹²³ en 27 pacientes, 9 de ellos bebedores, observándose que tiene menos efectos para predisponer a la candidiasis que el tabaco (50% en no-bebedores y 60% en bebedores de manera regular) pero tiene un mayor efecto en los resultados de los cultivos (56% positivos en no bebedores y 81% en bebedores). Estos resultados sugieren que el hábito de beber alcohol incrementa el riesgo de colonización por especies de *Candida* durante el tratamiento de radioterapia ($p=0,023$). Sin embargo, en el estudio de Cankovic y cols.²⁵¹ el hábito de beber alcohol durante el tratamiento radioterápico no influye como factor de riesgo al no obtener diferencias significativas. En nuestro estudio (Tabla XXXXII), al ampliar el número de pacientes incluidos, los resultados fueron confirmados y ampliados. De los 53 pacientes que forman el estudio 28 bebían alcohol durante las sesiones de radioterapia y 27 de ellos desarrollaron candidiasis (96% frente al 56% de casos de candidiasis en pacientes que no beben alcohol). 15 de estos pacientes bebedores eran fumadores, factor que incrementa el riesgo de candidiasis durante la radioterapia ¹²³, 7 de los 28 pacientes que beben son fumadores y portadores de prótesis removible, 4 de los 28 pacientes que beben, son portadores de prótesis removible y 2 de los 28 pacientes sólo beben es decir ni fuman ni son portadores de prótesis removible. El tipo de candidiasis más frecuente entre los bebedores es la eritematosa (15 casos). Estos datos sugieren que el hábito de beber alcohol durante la radioterapia influye como factor de riesgo de la candidiasis. Los resultados que obtuvimos en nuestro estudio indican que existen diferencias estadísticamente significativas en ILOb entre bebedores y no bebedores ($p=0,017$) a lo largo del estudio. En concreto, en el ILOb1 existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,014$) entre los pacientes que beben y los que no lo hacen. Entre estos primeros, aparecen más lesiones (0,5714) que en los pacientes que no beben (0,24).

TABLA XXXXII PACIENTES ALCOHOL DURANTE RADIOTERAPIA

Pacientes bebedores alcohol	Otros factores	Tipo de cáncer	Tipo de candidiasis
Nº 1	Fumador	Laringe	Eritematosa
Nº 2	Fumador	Faringe	Eritematosa Queilitis angular
Nº 4	Prótesis removible	Laringe	Eritematosa Queilitis angular
Nº 5	Fumador	Laringe	Eritematosa
Nº 6		Laringe	Eritematosa
Nº 7	Fumador	Cavidad oral	Eritematosa
Nº 9	Fumador	Faringe	Eritematosa
Nº 10	Fumador Prótesis removible	Cavidad oral	Eritematosa
Nº 11	Fumador	Faringe	Eritematosa
Nº 12	Fumador	Laringe	Eritematosa
Nº 13	Fumador	Faringe	Eritematosa
Nº 14	Fumador Prótesis removible	Faringe	Eritematosa
Nº 15	Fumador	Laringe	Eritematosa Pseudomembranosa Queilitis angular
Nº 18	Fumador	Faringe	Eritematosa Pseudomembranosa Queilitis angular
Nº 19	Prótesis removible	Cavidad oral	Eritematosa Queilitis angular
Nº 20	Fumador Prótesis removible	Faringe	Eritematosa
Nº 23	Fumador Prótesis removible	Laringe	Eritematosa
Nº 26	Fumador	Faringe	Eritematosa Pseudomembranosa
Nº 29	Fumador	Cavidad oral	Eritematosa Pseudomembranosa
Nº 31	Fumador	Laringe	No
Nº 33	Prótesis	Faringe	Eritematosa Queilitis angular
Nº 40	Prótesis	Faringe	Eritematosa
Nº 44	Fumador	Cavidad oral	Eritematosa Pseudomembranosa Queilitis angular
Nº 45		Laringe	Eritematosa Pseudomembranosa
Nº 47	Fumador	Laringe	Eritematosa Pseudomembranosa
Nº 48	Fumador	Cavidad oral	Eritematosa Pseudomembranosa
Nº 56	Fumador Prótesis removible	Faringe	Eritematosa

El uso de prótesis removible como factor de riesgo en la candidiasis es un hecho que está muy contrastado y confirmado por diversos estudios^{164, 168}. La colonización por *Candida* y la subsiguiente formación de un biofilm en el material de las prótesis removibles dan origen a la estomatitis. Una limpieza diaria de estas dentaduras para eliminar la formación de este biofilm (Nikawa y cols.²⁶⁰) disminuiría la posibilidad de estomatitis. Kulak-Ozkan y cols.²⁶¹ evaluaron 70 dentaduras completas, clínica y micológicamente. Concluyeron que existe una asociación estadísticamente significativa entre el hecho de llevar prótesis, estomatitis protética, la presencia de hongos y la falta de limpieza en la dentadura.

Uno de los objetivos de nuestro estudio era comprobar la influencia de ser portador de prótesis removible con la prevalencia de candidiasis durante la radioterapia. De los 53 pacientes incluidos en el estudio, 22 son portadores de prótesis removible y todos desarrollaron candidiasis durante la radioterapia (100% frente al 42% de casos de candidiasis en pacientes no portadores de prótesis removible); de los 22 portadores de prótesis removible, 9 no fuman ni beben, 4 beben exclusivamente, 7 fuman y beben a la vez y 2 son fumadores no bebedores. El tipo de candidiasis más frecuente entre los pacientes sometidos a radioterapia y portadores de prótesis removible es la candidiasis eritematosa (17 casos). En nuestro estudio existen diferencias estadísticamente significativas entre portadores de prótesis y no portadores en la severidad de las lesiones (ILO) a lo largo del estudio ($p=0,045$), pero no en su prevalencia. En el ILO4 existen diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$) entre los no portadores de prótesis (4,54) y entre los portadores (2,96). En el caso de la variable ILOp también existen diferencias estadísticamente significativas entre portadores de prótesis y no portadores a lo largo del estudio ($p=0,007$), en concreto, en ILOp4 existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,005$) entre los portadores de prótesis removible (0,76) y los no portadores (1,58). En el caso de variable ILOpb también existen diferencias estadísticamente significativas a lo largo del estudio ($p=0,001$), en concreto en ILOpb4 existen diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$) entre los portadores de prótesis removible (0,4) y no portadores (0,8846). Los resultados de nuestro estudio no confirman estadísticamente que el uso de prótesis removible sea un factor de riesgo para desarrollar candidiasis durante la radioterapia (ILOb-prótesis $p=0,735$), aunque el 100% de los portadores de prótesis removibles desarrollaron candidiasis frente al 42% que la desarrollaron sin ser portador. (Tabla XXXXIII). Tampoco los resultados coinciden con otros estudios como el de Epstein y cols.¹²³, donde el nivel de significación fue de $p=0,011$ y la presencia de prótesis removibles se asociaba con candidiasis en un 71% frente al 17% de los casos de candidiasis que no era portadores de prótesis removible. En el estudio de Ramírez y cols.²⁰⁷, aunque la presencia de prótesis no obtuvo diferencias estadísticamente significativas ($p=0,42$); el 73% de los portadores de prótesis removible desarrollaron candidiasis frente al 58% de pacientes que desarrollaron candidiasis sin tener prótesis removibles. Para Cankovic y cols.²⁵¹ no existen

diferencias significativas y por tanto concluye que no influye como factor de riesgo.

TABLA XXXXIII PACIENTES PORTADORES DE PRÓTESIS REMOVIBLE DURANTE RADIOTERAPIA

Paciente portador prótesis removible	Otros factores	Tipo de cáncer	Tipo de candidiasis
Nº 4	Bebedor	Laringe	Eritematosa
Nº 8	Fumador	Laringe	Eritematosa
Nº 9	Fumador Bebedor	Faringe	Eritematosa
Nº 10	Fumador Bebedor	Cavidad oral	Eritematosa
Nº 13	Fumador Bebedor	Faringe	Eritematosa
Nº 14	Fumador Bebedor	Faringe	Eritematosa
Nº 16		Parótida	Eritematosa
Nº 19	Bebedor	Cavidad oral	Eritematosa
Nº 20	Bebedor Fumador	Faringe	Eritematosa
Nº 21		Parótida	Eritematosa Queilitis angular
Nº 23	Fumador Bebedor	Laringe	Eritematosa
Nº 30		Laringe	Eritematosa Queilitis angular
Nº 33	Bebedor	Faringe	Eritematosa Queilitis angular
Nº 34		Laringe	Eritematosa Queilitis angular
Nº 35		Faringe	Eritematosa
Nº 36		Parótida	Eritematosa
Nº 37		Laringe	Eritematosa
Nº 39	Fumador	Faringe	Eritematosa
Nº 40	Bebedor	Faringe	Eritematosa
Nº 50		Parótida	Eritematosa
Nº 56	Bebedor Fumador	Faringe	Eritematosa
Nº 57		Laringe	Eritematosa Pseudomembranosa

El **hábito de fumar** ha sido descrito de forma permanente como un factor predisponente a padecer candidiasis, tanto desde un punto de vista cuali como cuantitativo ^{198, 199}.

Se ha observado que la asociación de tabaco y utilización de prótesis removible son factores sumativos para el desarrollo de una mayor incidencia de glositis romboidal media²⁶². Asimismo los pacientes portadores de prótesis, fumadores y no fumadores muestran una mayor prevalencia de formas clínicas eritematosas ²⁶².

Lo mismo ocurre en los pacientes diabéticos que presentan una incidencia distinta de candidiasis según sean fumadores o no fumadores, con una mayor tendencia a la candidiasis en los diabéticos fumadores ^{263, 264}. Del mismo modo en los pacientes seropositivos la candidiasis se desarrolla más rápidamente entre los fumadores que los no fumadores ^{265, 266}.

Los factores que justifican la asociación entre tabaco y candidiasis son varios. Soysa y cols.¹⁹⁹ sugieren que el tabaco produce alteraciones epiteliales que facilitan la colonización de *Candida*. Otra hipótesis es que el humo del tabaco puede contener factores nutricionales para *Candida albicans*. Esto conlleva importantes implicaciones como que los hidrocarburos aromáticos contenidos en el humo del tabaco pueden ser convertidos por enzimas presentes en especies de *Candida* en carcinógenos ¹⁹⁶.

Uno de los objetivos de nuestro estudio es conocer si el hábito de fumar es un factor de riesgo para el desarrollo de candidiasis durante la radioterapia. De los 53 pacientes incluidos en el estudio; 24 son fumadores (Tabla XXXIV) y 23 de ellos desarrollaron candidiasis (95% de los fumadores frente al 44% de candidiasis en pacientes que no fuman). De los 24 pacientes que fuman 15 beben, 7 beben y son portadores de prótesis removible y 2 son exclusivamente portadores de prótesis. El tipo de candidiasis más frecuente entre los fumadores es la candidiasis eritematosa (14 casos).

En nuestro estudio existen diferencias estadísticamente significativas en ILOb entre fumadores y no fumadores a lo largo del estudio ($p=0,039$). En concreto en ILOb1 existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,024$) entre los que fuman (0,5833) y los que no fuman (0,2759). Estos resultados indican que el hábito de fumar influye como factor de riesgo para desarrollar candidiasis durante la radioterapia. Igualmente Epstein y cols ¹²³ encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0452$) entre los pacientes sometidos a radioterapia que fumaban de los que no fumaban. Por el contrario, Ramirez y cols. ²⁰⁷ no encontró diferencias significativas ($p=0,085$) entre aquellos de los 46 pacientes de su estudio que recibían también tratamiento radioterápico y fumaban durante la radiación y los que no fumaban. Sin embargo, una vez finalizado el tratamiento radioterápico, el 80% de los fumadores desarrollaron candidiasis frente al 56% de casos de candidiasis en pacientes que no fumaban. Tampoco Cankovic y cols.²⁵¹ encontró diferencias significativas en el hábito de fumar como factor de riesgo.

TABLA XXXIV PACIENTES FUMADORES DURANTE RADIOTERAPIA

Pacientes fumadores	Otros factores	Tipo de cáncer	Tipo de candidiasis
Nº 1	Bebedor	Laringe	Eritematosa
Nº 2	Bebedor	Faringe	Eritematosa Queilitis angular
Nº 5	Bebedor	Laringe	Eritematosa
Nº 7	Bebedor	Cavidad oral	Eritematosa
Nº 8	Prótesis removible	Laringe	Eritematosa
Nº 9	Bebedor Prótesis removible	Faringe	Eritematosa
Nº 10	Bebedor Prótesis removible	Cavidad oral	Eritematosa
Nº 11	Bebedor	Faringe	Eritematosa
Nº 12	Bebedor	Laringe	Eritematosa
Nº 13	Bebedor Prótesis removible	Faringe	Eritematosa
Nº 14	Bebedor Prótesis removible	Faringe	Eritematosa
Nº 15	Bebedor	Laringe	Eritematosa Pseudomembranosa Queilitis angular
Nº 18	Bebedor	Faringe	Eritematosa Pseudomembranosa Queilitis angular
Nº 20	Bebedor Prótesis removible	Faringe	Eritematosa
Nº 23	Bebedor Prótesis removible	Laringe	Eritematosa
Nº 25	Bebedor	Laringe	Eritematosa Pseudomembranosa
Nº 26	Bebedor	Faringe	Eritematosa Pseudomembranosa
Nº 29	Bebedor	Cavidad oral	Eritematosa Pseudomembranosa
Nº 31	Bebedor	Laringe	No
Nº 39	Prótesis removible	Faringe	Eritematosa
Nº 44	Bebedor	Cavidad oral	Eritematosa Pseudomembranosa Queilitis angular
Nº 47	Bebedor	Laringe	Eritematosa Pseudomembranosa
Nº 48	Bebedor	Cavidad oral	Eritematosa Pseudomembranosa
Nº 56	Bebedor Prótesis removible	Faringe	Eritematosa

Las diferentes formas clínicas de candidiasis han mostrado cierta asociación con la presencia de factores de riesgo ya descritos.

En estos estudios de Ramirez y cols.²⁰⁷ y Epstein y cols.¹²³ el diagnóstico lo han realizado mediante cultivo y la evidencia clínica y se ha demostrado que las primeras muestras de cultivo mostraban una alta prevalencia de *Candida albicans*. Una vez puesto el tratamiento en algunos casos la candidiasis ofrecía ciertas resistencias y perduraba, tras la segunda muestra de cultivo se encontraron otras especies como *Candida glabrata*, *C. krusei*, *C. dubliensis* y *C. tropicalis* que son más resistentes a la acción de los antifúngicos. Esta resistencia y la desaparición de la *C. albicans* junto con la aparición de otras especies como *glabrata* y *dubliensis* se explican en términos generales por las condiciones orales. La *C. albicans* es más competitiva inicialmente y cuando las condiciones cambian les son más favorecedores a otras especies de *Candida*^{209, 241, 267}.

En la última semana de radiación la prevalencia de candidiasis disminuyó (79%) debido al tratamiento antifúngico que se les administró a los pacientes.

Respecto al tratamiento llevado a cabo en pacientes con micosis, se han realizado diferentes estudios comparativos de los distintos antifúngicos para evaluar la efectividad de los mismos, aunque en pacientes no radiados²¹⁹. En ellos, no existen diferencias estadísticamente significativas, aunque se avala el uso de fluoconazol e itraconazol para las infecciones oportunistas. En nuestros pacientes se han utilizado fundamentalmente el itraconazol, fluoconazol y nistatina (Tabla XXXXV).

TABLA XXXXV PAUTA DEL HOSPITAL PARA TRATAMIENTO CANDIDIASIS ORAL

FORMAS LEVES-MODERADAS: Canadiol (itraconazol 100 mg. /12 h. (enjuagues y tragar) durante 7-14 días.

FORMAS AGRESIVAS: Canadiol 100 mg.-200 mg. /12 h. (enjuagues y tragar) durante 14-28 días.

El Diflucan (fluoconazol) se usa con menos frecuencia (nº 4, nº 5, nº 7, nº 19, nº 40, nº 42, nº 44, nº 45, nº 51).

El Mycostatin (nistatina) se usó en pocos pacientes (nº 30, nº 45 y nº 49).

Otros estudios en pacientes radiados, el fluoconazol ha mostrado mayor eficacia clínica que los agentes tópicos en el tratamiento de la candidiasis orofaríngea y en el tiempo de recidiva posterior al tratamiento, sin embargo, es preocupante el incremento de casos resistentes al fluoconazol en pacientes que recibieron tratamientos prolongados²⁶⁸⁻²⁷¹.

El fluoconazol es una terapia efectiva en el manejo de la candidiasis oral en el paciente radiado²⁷². Las terapias de tipo tópico pueden ser problemáticas en estos pacientes debido a la falta de saliva y a que comúnmente padecen mucositis²⁷³, ya que las cápsulas o pastillas pueden ser difíciles de disolver y pueden traumatizar la mucosa ulcerada²⁷⁴. La eficacia de las terapias tópicas como las pastillas de clotrimazol y la suspensión de nistatina o pastillas en candidiasis orofaríngea asociada a *Candida glabrata* es desconocida. El fluoconazol es un fármaco efectivo en el tratamiento de *Candida glabrata* en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, como norma general, sin embargo, las dosis se han aumentado hasta un máximo de 200 mg/día. Esto sugiere que se necesita una dosis más alta de medicación que lo habitual (100 mg/día) para la curación clínica. Incrementar la dosis de fluoconazol puede aumentar los problemas con la interacción de medicamentos²⁰⁹.

La candidiasis oral es uno de los signos que más se asocia a la infección VIH. De hecho, forma parte para evaluar la situación de los pacientes inmunodeprimidos por VIH y también como valor predictivo de la enfermedad^{222, 275}. Las formas de candidiasis más frecuentes en esta enfermedad son pseudomembranosa, eritematosa (en paladar y en el dorso de la lengua) y queilitis angular. La forma hiperplásica es la menos vista en estos enfermos^{222, 275}. En nuestro estudio, hay un caso de un paciente con esta enfermedad sin lesiones previas a la radiación y, sin embargo, a lo largo de las sesiones de tratamiento fue desarrollando lesiones, especialmente en lengua y mucosa, tal y como sucede en otros estudios publicados que relacionan VIH y candidiasis oral^{222, 275}.

En el estudio de Barasch y cols.²⁷⁶, se demuestra la eficacia del uso de clorhexidina como tratamiento y prevención de la candidiasis oral en niños con VIH ($p=0,009$) debido a la acción fungicida y a que evita la adhesión micótica a las células epiteliales de la mucosa.

El estudio de Epstein y cols.¹³⁷ avala también la eficacia de los enjuagues de la clorhexidina ($p=0,046$) en los pacientes con trasplante de médula ósea. En otro estudio de Epstein y cols.¹³⁸ también obtuvo resultados satisfactorios reduciendo los niveles hasta un 12%. En el estudio de Koray y cols.¹⁶⁹ los portadores de prótesis del grupo de clorhexidina tuvieron mejores resultados que los del grupo del fluoconazol aunque no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$). La clorhexidina aparte de evitar la adhesión de las células micóticas al epitelio de la mucosa^{277, 278} evita también la adhesión a la superficie acrílica de las prótesis, hace que la *Candida* tenga menos adherencia²⁶⁹. La utilización de povidona yodada,²⁷⁹ también reduce de manera significativa la candidiasis oral.

La génesis de mucositis en estos pacientes debe tener una especial mención en el apartado de discusión. Pocos días después de comenzar la radiación, se producen lesiones en los vasos de la dermis que se manifiesta como un eritema que desaparece rápidamente y vuelve a presentarse de nuevo a las dos o tres semanas. Al desaparecer, dejará una piel pigmentada que se descama,

pudiendo observarse una epidermitis seca relacionada con una atrofia de las glándulas sudoríparas y sebáceas. La atrofia de los folículos pilosos también puede originar áreas de alopecia ^{280, 281}. A nivel de la mucosa oral aparece la **mucositis** como un proceso reactivo de carácter inflamatorio ^{282, 283}. Al final de la primera semana de tratamiento, y con dosis superiores a los 30 Gy, se observan los primeros signos clínicos de la mucositis en forma de enantema localizado, consecuencia de una congestión vascular a nivel del corion. Además se produce una atrofia epitelial por efecto directo de la radiación sobre las células de los estratos basales, que se manifiesta como una erosión o ulceración que, en ocasiones, está cubierta por un exudado fibrinoso. El paciente refiere una sensación de dolor o quemazón, que se exagera con los alimentos, y dificultad para deglutir o hablar ²⁸⁴⁻²⁸⁶. Suele desaparecer dos o tres semanas de la última sesión de radioterapia y la recuperación es completa excepto si hay sobreinfección por gérmenes oportunistas. El diagnóstico es clínico, existiendo una relación evidente causa-efecto ²⁸⁴⁻²⁸⁶. En nuestro estudio la variable índice de mucositis se relacionó con las variables sexo (hombre o mujer), fumador (SI o NO), portador de prótesis removible (SI o NO), bebedor (SI o NO), volumen de radiación (50% o 100%), localización cáncer-campo de radiación (oral, faringe, laringe y parótida) y edad del paciente (menores de 64 años y mayores de 64 años). En todas existe una evolución significativa a lo largo del tiempo ($p<0,001$), es decir, durante todas las semanas el índice de mucositis iba aumentando a medida que se administraba la correspondiente dosis de fracción. Este hallazgo de nuestro estudio se confirma con otros estudios ²⁸²⁻²⁸⁶. No sólo el alcohol influye como factor de riesgo en la candidiasis sino también en la mucositis donde también existen diferencias estadísticamente significativas a lo largo del estudio ($p=0,042$). En IM1 existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,034$) entre los bebedores, los cuales, presentan mucositis más severas (0,89) que los no bebedores (0,36) y en IM2 también existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,003$) entre los bebedores que presentan mucositis más severas (1,85) que los no bebedores (1,08).

En nuestro estudio hemos evaluado la función secretora salival desde el comienzo de la instauración del tratamiento radioterápico. El daño por radioterapia a las glándulas salivales se traduce en una **disminución significativa de la producción salival**, lo que a su vez produce xerostomía, mucositis e infecciones como la candidiasis. La saliva juega un papel muy importante en la homeostasis oral ²⁸⁷, ya que contiene agentes antimicrobianos como lisozima, lactoperoxidasa, inmunoglobulinas, histatinas, lactoferrina, etc. Las histatinas tienen una importante actividad antifúngica ^{288, 289}, la IgA inhibe la adhesión oral de la *Candida albicans* ²⁹⁰ y la caloproteína juega un importante papel en la defensa contra la infección oral por *Candida* en pacientes inmunodeprimidos por el virus de VIH ^{291, 292}. Por todo ello cuando los niveles de saliva disminuyen la prevalencia de la candidiasis oral se incrementa en estos pacientes.

La saliva es una combinación de las secreciones de las glándulas salivales mayores (parótida, submandibular y sublingual) y las glándulas salivales menores. La glándula submandibular contribuye al mayor porcentaje de saliva no estimulada. La saliva de esta glándula es mucosa y contribuye significativamente a la lubricación y a los efectos protectores. La función de la glándula submandibular se encuentra más afectada que la glándula parótida en desórdenes tales como Síndrome de Sjögren²⁹³, enfermedad de Alzheimer²⁹⁴ e infección por VIH²⁹¹. La glándula parótida contribuye más a la secreción de saliva de manera estimulada, tiene más componente seroso y al igual que la glándula submandibular contribuye a la lubricación y a los efectos protectores antes mencionados. Esta glándula segrega la mayor parte de saliva, por ello cuando entra en el campo de radiación del cáncer de cabeza y cuello, la atrofia glandular es la responsable de que se produzca menos cantidad salivar (hiposialia) hecho que altera las funciones tan importantes que cumple la saliva (se originan caries, candidiasis, mucositis...) antes mencionados¹²⁷.

El paciente comienza notando una saliva más espesa y viscosa, con falta de humidificación de la boca, debido a que primordialmente se afectan glándulas de tipo seroso, como las parótidas¹²⁷. Progresivamente, se observa un deterioro de las funciones orales básicas, como la dificultad en la formación del bolo durante las comidas, la masticación o la deglución. La disminución del flujo salival también dificulta la sujeción de las prótesis completas mucosoportadas. El diagnóstico de la hiposialia debe realizarse mediante una sialometría cuantitativa (flujo total no estimulado) que evalúe la disminución del flujo salival.

La importancia del volumen de las glándulas salivales que están incluidas en el campo de radiación es tan importante como la cantidad de dosis de radiación. En nuestro estudio la variable flujo salival se relacionó con las variables sexo (hombre o mujer), fumador (Si o NO), portador de prótesis removible (SI o NO), bebedor (SI o NO), volumen de radiación (50% o 100%), localización cáncer-campo de radiación (oral, faringe, laringe y parótida) y edad del paciente (menores de 64 años y mayores de 64 años). En todas existe una evolución significativa a lo largo del tiempo ($p < 0,001$), es decir, durante todas las semanas el flujo salival total no estimulado iba disminuyendo a medida que se administraba la correspondiente dosis de fracción. Este hallazgo de nuestro estudio se confirma con otros estudios^{112, 244, 245}. Además existen diferencias estadísticamente significativas en el comportamiento del flujo salival de los distintos tipos de prótesis a lo largo del estudio ($p = 0,021$), esto quiere decir que el hecho de ser portador de prótesis removible influye de manera significativa en el flujo salival en ILO 0 ($p = 0,027$) entre los que llevan prótesis removible (3,93) y los que no la llevan (2,66). Este hallazgo no hemos podido contrastarlo con ningún estudio, relacionando los niveles de flujo salival y la presencia de prótesis removible, sólo artículos que relacionan la xerostomía con la edad y la difícil adhesión de las prótesis.

Los tratamientos disponibles para aliviar la sensación de boca seca y las complicaciones de la

misma incluyen la hidratación continua de la mucosa bucal a base de aplicaciones repetidas de agua (se aconseja beber 2 litros de agua al día) o de substitutos de saliva en forma de líquidos, atomizaciones o geles, y la estimulación del parénquima glandular residual con agentes químicos, masticación...En el Hospital General Universitario Gregorio Marañón a cada paciente se le explicaba los efectos de los cambios en la saliva, las repercusiones que tendrían a nivel de la mucosa y se les adjuntaba una hoja con los consejos que debían seguir.

Numerosos estudios realizados sobre pacientes oncológicos demuestran la mejor evolución con clorhidrato de pilocarpina (medicamento colinérgico de acción sistémica) como estimulante de la salivación tanto en los niveles de xerostomía, como en mucositis y candidiasis ¹¹⁴⁻¹¹⁶. En nuestro estudio no se administró en ningún caso pilocarpina para poder comparar dichos resultados.

En el estudio de Nicolatou-Galitis y cols.¹¹⁸, se demuestra los beneficios de amifostina reduciendo los niveles de xerostomía ($p=0,01$), la candidiasis oral ($p=0,07$) y mucositis oral (no existen diferencias estadísticamente significativas) con la administración intravenosa de un agente radioprotector como la amifostina (ethyol ®) antes de cada dosis de fracción de radioterapia. Los datos de este estudio confirman la reducción de xerostomía gracias al efecto de radioprotección de la amifostina en las glándulas salivales durante la radioterapia y por ello la disminución de la incidencia de la infección por *Candida* se atribuye a la disminución de la xerostomía.

En nuestro estudio hubo un total de 11 pacientes de los 53 (20,7%) a los que se les administró amifostina como prevención de la xerostomía y candidiasis (pacientes nº 1, nº 2, nº 37, nº 39, nº 41, nº 44, nº 53, nº 54, nº 55, nº 56, nº 57). En el caso de los carcinomas de laringe a los que se les administró ethyol ® (paciente nº 1 y nº 37) se observó una menor prevalencia de ILO y xerostomía respecto a otros pacientes, por ejemplo nº 4 y nº 6 con carcinoma de laringe también y con la misma dosis de radiación (70 Gy), como se aprecia en la Tabla XXXVI del apartado de resultados.

En el caso de los carcinomas de laringe a los que se les administró ethyol ® (paciente nº 1 y nº 37) se observó una menor severidad de ILO y xerostomía respecto a otros pacientes, por ejemplo nº 4 y nº 6 con carcinoma de laringe también y con la misma dosis de radiación (70 Gy), como se aprecia en la Tabla XXXVI del apartado de resultados.

Hay casos (pacientes nº 2, nº 39, nº 41, nº 44, nº 54, nº 56) en los que no se obtuvieron resultados beneficiosos debido a que en el cáncer de lengua, suelo de boca o rinofaringe; la mucositis en los labios y las lesiones linguales y en el paladar, seguían apareciendo tanto en pacientes con radioprotección como en los que no la recibían debido al campo de radiación, aunque la sensación de boca seca no era tan notoria, como se aprecia en la Tabla XXXVII que hacemos referencia en el apartado de resultados..

Los pacientes nº 53 y nº 55 también recibieron Ethyol ®, ambos son carcinomas de parótida pero se les administró distinta dosis de radiación (60 Gy y 50 Gy respectivamente) , con lo cual, no los podemos comparar con pacientes del mismo tipo de cáncer y que no recibieron radioprotección puesto que no coinciden las dosis de radiación (paciente nº 12 tiene 70 Gy y el paciente nº 50 también).

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

- 1)** Se ha demostrado que hay mayor prevalencia de candidiasis durante el tratamiento radioterápico que antes de iniciarlo. De los 53 pacientes que incluimos en el estudio el 95% desarrollaron candidiasis oral y orofaríngea (51 pacientes).
- 2)** Dentro de los tipos de candidiasis la más frecuente fue la eritematosa, con una prevalencia del 56% (29 casos de los 51 pacientes con candidiasis).
- 3)** Existen diferencias estadísticamente significativas en el ILOb entre bebedores y no bebedores. En este sentido, el alcohol no sólo influye como factor de riesgo en la aparición de candidiasis durante la radioterapia sino también en la mucositis.
- 4)** El hábito de fumar durante la radioterapia influye como factor de riesgo en la aparición de candidiasis.
- 5)** El hecho de ser portador de prótesis removible no influye como factor de riesgo en la severidad de la candidiasis en los pacientes irradiados, siendo ésta más grave en los no portadores de prótesis. Sin embargo, sí influye en la mayor prevalencia de infección.
- 6)** El campo de radiación influye en la severidad de la candidiasis oral. Por orden de afectación, la severidad de la candidiasis oral sigue un gradiente descendente según se trate del campo oral, campo faríngeo, campo laríngeo y campo parotídeo. Respecto a ILOm existen igualmente diferencias estadísticamente significativas con respecto a la severidad de la candidiasis y la influencia de la localización del campo de radiación, según sea, oral, faríngeo, laríngeo o parotídeo a lo largo del estudio. Por orden de afectación, la severidad de la candidiasis en la mucosa yugal sigue un gradiente descendente según se trate del campo oral, del campo faríngeo, del campo laríngeo y del campo parotídeo.
- 7)** Se observan diferencias estadísticamente significativas en la presencia de candidiasis de la mucosa yugal según el campo de radiación. Por tanto, en la mucosa yugal aparecerán más lesiones micóticas en el campo oral que con respecto a los otros campos de radiación.
- 8)** Las variables sexo y edad no influyen en el desarrollo ni gravedad de la candidiasis durante la radioterapia.

8. BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncology* 2009;45:309-16.
2. GLOBOCAN 2008 - International Agency for Research on Cancer (IARC). 2008;13-7 (fecha de acceso 23-9-10). Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr/>.
3. Negri E, Boffetta P, Berthiller J, Castellsague X, Curado MP, Dal Maso L, Daudt AW, Fabianova E, Fernandez L, Wünsch-Filho V, Franceschi S, Hayes R, Herrero R, Koifman S, Lazarus P, Lence JJ, Levi F, Mates D, Matos E, Menezes A, Muscat J, Eluf-Neto J, Olshan AF, Rudnai P, Shangina O, Sturgis EM, Szeszenia-Dabrowska N, Talamini R, Wei QY, Winn DM, Zaridze D, Lissowska J, Zhang ZF, Ferro G, La Vecchia C, Brennan P, Hashibe M. Family history of cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *J Cancer* 2009;124:394-401.
4. Scully C, Bagan J. Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral Oncology* 2009;45:301-308.
5. Shah J. Cirugía Oncológica de cabeza y cuello. 3ª ed. Philadelphia: Elsevier, 2004.
6. Moore SR, Johnson NW, Pierce AM, Wilson DF. The epidemiology of tongue cancer: a review of global incidence. *Oral Dis* 2000;6:75-84.
7. Sano D, Myers JN. Metastasis of oral squamous cell carcinoma. *Cancer Metastasis Rev.* 2007;26:645-62.
8. Diniz M, Mosquera A, Blanco A. Concepto, clasificación y riesgo de malignización de lesiones y condiciones potencialmente malignas. *RCOE* 2009;14:173-175.
9. Glenny AM, Furness S, Worthington HV, Conway DI, Oliver R, Clarkson JE, Macluskey M, Pavitt S, Chan KK, Brocklehurst P. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;12:6387.

10. Furness S, Glenny AM, Worthington HV, Pavitt S, Oliver R, Clarkson JE, Macluskey M, Chan KK, Conway DI. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;9:86.
11. Complicaciones orales de la quimioterapia y la radiación de la cabeza y cuello (PDQ®) National Cancer Institute. 2011;1-3 (fecha de acceso 23-9-10). Disponible en URL: <http://www.cancer.gov>.
12. Maingon P, Créhange G, Bonnetain F, Ligey-Bartolomeu A, Chamois J, Bruchon Y, Romanet P, Truc G. Quality of life for patients treated for head and neck carcinoma. *J Cancer* 2010;14:526-9.
13. Berger AM, Kilroy TJ. Oral complications. En Berger AM. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 8ª ed. Philadelphia: Lippincott; 2008. pp. 88-97.
14. Epstein JB, Emerton S, Lunn R, Le N, Wong FL. Pretreatment assessment and dental management of patients with nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncology* 2003;35:33-9.
15. Meraw SJ, Reeve CM. Dental considerations and treatment of the oncology patient receiving radiation therapy. *J Am Dent Assoc*. 2004;129:201-5.
16. Pérez M, Somoza JM, Barros F, Reboiras MD, Gándara JM, García A. Genetic and molecular alterations associated with oral squamous cell cancer (Review). *Oncol Rep* 2009;22:1277-82.
17. Kim L, King T, Agulnik M. Head and neck cancer: changing epidemiology and public health implications. *Oral Oncology* 2010;10:924-33.
18. Teni T, Pawar S, Sanghvi V, Saranath D. Expression of Bcl-2 and Bax in Chewing tobacco-induced oral cancers and oral lesions from India. *Pathology Oncology Research* 2002;8:109-14.
19. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. IARC Cancerbase no. 5, version 2.0. Lyon: IARCPress; 2004;1-3 (fecha de acceso 23-9-10). Disponible en URL: <http://www.cancer.gov>.

- 20.** López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Hernández V y Lope V. Ministerio de Sanidad y Consumo. La situación del Cáncer en España. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid: Cyan. Proyectos y Producciones Editoriales, S.A, 2005. 1-193 (fecha de acceso 23-9-10). Disponible en URL: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf>.
- 21.** García-Pola MJ. Cáncer oral. Magnitud del problema en España. RCOE 2009;14:167-170.
- 22.** Jefferies S., Foulkes WD. Genetic mechanisms in squamous cell carcinoma of the head and neck. Oral Oncology 2001;37:115-26.
- 23.** Conway DC, Petticrew M, Marlborough H, Berthiller J, Hashibe M, Macpherson LM. Enhancing epidemiologic research on head and neck cancer. Oral Oncology 2009;45:743-6.
- 24.** Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun M. Cancer statistics, review 2007. CA Cancer J Clin 2007;57:43-66 (fecha de acceso 12-10-10). Disponible en URL:[http://WWW Seer.cancer.gov/cancer/Cancer Statistics.html](http://WWW.Seer.cancer.gov/cancer/CancerStatistics.html).
- 25.** Ben L. Carcinoma of the lips. Rev Stomatol Chir Maxillofac. 2009;110:278-83.
- 26.** Lorenz R, Burkey B. Head and neck. En Townsend C, MD Beauchamp R, DEvers B, MMattox K. Sabiston Tratado de Cirugía: fundamentos biológicos de la práctica quirúrgica moderna. 17ª ed. Londres: Elsevier;2005. pp. 833-844.
- 27.** Ong CK, Chong VF. Imaging of tongue carcinoma. Cancer Imaging. 2006;6:186-93.
- 28.** Durazzo M, Nabuco CE, de Souza J, de Souza A, Costa P, Takeda F, Bianchi C, Tavares MR, de Britto G, Ferraz AR. Clinical and epidemiological features of oral cancer in a medical school teaching hospital from 1994 to 2002: increasing incidence in women, predominance of advanced local disease, and low incidence of neck metastases. Clinics 2005;60:1-8.
- 29.** Silverman S. Demographics and occurrence of oral and pharyngeal cancers. J Am Dent Assoc 2003;132:7-11.

- 30.** Chen YJ, Chang JT, Liao CT, Wang HM, Yen TC, Chiu CC, Lu YC, Li HF, Cheng AJ. Head and neck cancer in the betel quid chewing area: recent advances in molecular carcinogenesis. *Cancer sci* 2008;8:1507-14.
- 31.** Li PY, Auyeung L, Huang SC. Squamous cell carcinoma of the mandibular gingiva. *Chang Gung Med J* 2004;27:777-81.
- 32.** Aparicio J, Llorca C, Montalar J. Carcinoma de nasofaringe. En: González M. Cáncer de cabeza y cuello. 1ªed. Madrid: Ediciones Ergón S.A. 1995. pp. 207-22
- 33.** Cohan DM, Popat S, Kaplan SE, Rigual N, Loree T, Hicks WL Jr. Oropharyngeal cancer: current understanding and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;17:88-94.
- 34.** Gourin CG, Terris DJ. Carcinoma of the hypopharynx. *Surg Oncol Clin N Am*. 2008;13:81-98.
- 35.** Anderson SR, Sinacori JT. Plummer-Vinson syndrome heralded by postcricoid carcinoma. *Am J Otolaryngol*. 2007;28:22-4.
- 36.** Garavello W, Randi G, Bosetti C, Dal Maso L, Negri E, Barzan L, Franceschi S, La Vecchia C. Body size and laryngeal cancer risk. *Ann Oncol* 2006;17:1459-63.
- 37.** Fiorella R, Di Nicola V, Fiorella ML, Spinelli DA, Copolla F, Luperto P, Mandami L. Major salivary gland diseases. Multicentre study. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2005;25:182-90.
- 38.** Saku T, Hayashi Y, Takahara O, Matsuura H, Tokunaga M, Tokuoka S, Soda M, Mabuchi K, Land C. Salivary gland tumors among atomic bomb survivors, 1950-1987. *Cancer*. 1997;79:1465-75.
- 39.** Bhattacharyya N, Fried MP. Determinants of survival in parotid gland carcinoma: a population based study. *Am J Otolaryngol-Head Neck Med Surg* 2005; 26:39-44.
- 40.** Seethala RR. An update on grading of salivary gland carcinomas. *Head Neck Pathol*. 2009;3:69-77.

41. Albuquerque H, Álvarez A, Fondevilla A. Tumores de cabeza y cuello. En: Albuquerque H, Herranz R, Álvarez A. Manual práctico de Oncología Radioterápica. 1ª ed. Madrid: MCM, 2006. pp. 161-197.
42. El cáncer en España. 2008;1-5 (acceso 14-11-10). Disponible en URL:<http://www.aecc.es>.
43. American Cancer Society (ACS): Information and Resources for Cancer. 2009; 1-9 (fecha de acceso 23-11-10). Disponible en URL:<http://www.cancer.org>.
44. Brandwein M, Teixeira M, Lewis C, Lee B, Roltnizky L, Johannes J, Genden E, Urken M, Wang B. Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. American Journal Surgical Pathol 2005;29:167-78.
45. Massano J, Regateiro F, Januário G, Ferreira A. Oral squamous cell: review of prognostic and predictive factors. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 2006;102:67-76.
46. Pentenero M, Gandolfo S, Carrozzo M. Importance of tumor thickness and depth of invasion in nodal involvement and prognosis of oral squamous cell carcinoma: A review of the literature. Head and Neck 2005; 27:1080-91.
47. O' Brien JC: Head and neck I: Tumours. SRPS 1988; 5: 19-49.
48. Hemprich A, Müller RP. Long-term sults in treating squamous cell carcinoma of the lip, oral cavity, and oropharynx. Int Oral Maxillofac Surg. 1989; 18: 39-42.
49. Platz H, Frías R, Hudec M, Tjoa AM, Wagner RK. The prognostic relevance of various factors at the time of the first admission of the patient. Retrospective DOSAK study on carcinoma of the oral cavity. J Maxillofac Surg 1983; 11: 3-12.
50. Kusama M, Kishi T, Horikoshi M, Sato T, Ono T, Enomoto S. Clinical and histopathological evaluation on cervical lymph node metastasis of oral cancer. Jpn J Maxillofac Surg 1991; 37: 370.
51. Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. Mayo Clin Proc 2008;83:489-501.

- 52.** Petersen PE. Oral cancer prevention and control The approach of the World Health Organization. *Oral Oncology* 2009;45:454-60.
- 53.** Jané E, Chimenos E, López J, Roselló X. Importancia de la dieta en la prevención del cáncer oral. *Med Oral* 2003;8:260-8.
- 54.** Scully C, Moles DR. Oral Cancer. En: Heggenhougen K, Quah S. *International Encyclopedia of Public Health*, 4ª ed. San Diego: Academic Press; 2008. pp. 668-77.
- 55.** Al-Swiahb JN, Chen CH, Chuang HC, Fang FM, Tasi HT, Chien CY. Clinical, pathological and molecular determinants in squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Future Oncol.* 2010;6:837-50.
- 56.** Chimenos E, Font I, López J. Oral cancer risk and molecular markers. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal.* 2004;9:381-4; 377-80.
- 57.** Aswini YB. The genomics of oral cancer and wound healing. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2009;27:2-5.
- 58.** Seitz HK, Cho CH. Contribution of alcohol and tobacco use in oral cancer development. *Methods Mol Biol.* 2009;472:217-41.
- 59.** Petti S. Lifestyle risk factors for oral cancer. *Oral Oncology* 2009;45:340-50.
- 60.** Solano P, García V, Bascones A. ¿Existe suficiente evidencia en la literatura para considerar el tabaco y el alcohol como principales factores de riesgo del cáncer de lengua? *Av Odontoestomatol* 2010;26:31-44.
- 61.** Abreu L, Kruger E, Tennant M. Lip cancer in Western Australia, 1982-2006: a 25-year retrospective epidemiological study. *Aust Dent J.* 2009;54:130-5.
- 62.** van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncology* 2009; 45:317-23.

63. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1944-56.
64. Shillitoe EJ. The role of viruses in squamous cell carcinoma of the oropharyngeal mucosa. *Oral Oncology* 2009;45:351-5.
65. McCullough M, Jaber M, Barrett AW, Bain L, Speight PM, Porter SR. Oral Yeast carriage correlators with presence of oral epithelial dysplasia. *Oral Oncology* 2002; 38:391-393.
66. Zheng TZ, Boyle P, Hu HF, Duan J, Jlian PJ, Ma DQ. Dentition, oral hygiene, and risk of oral cancer: a case-control study in Beijing. People's republic of China. *Cancer Causes Control* 2000;1:235-41.
67. Dye BA, Wang R, Lashley R, Wei W, Abnet CC, Wang G. Using NHANES oral health examination protocols as part of an esophageal cancer screening study conducted in a high-risk region of China. *BMC Oral Health* 2007;17:7-10.
68. Guha N, Boffeta P, Wünsch Filho V, Eluf Neto J, Shangina O, Zaridze D. Oral health and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck and esophagus: results of two multicentric case-control studies. *Am J Epidemiol* 2007;166:1159-73.
69. Abnet CC, Kamangar F, Islami F, Nasrollahzadeh D, Brennan P, Aghcheli K. Tooth loss and lack of regular oral hygiene are associated with higher risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:3062-8.
70. Holmes Jr L, Desvignes-Kendrick M, Sloma J, Mahabir S, Beeravolu S, Emani SR. Is dental care utilization associated with oral cavity cancer in a large sample of community-based United States residents? *Commun Dent Oral Epidemiol* 2009;37:134-42.
71. Michaud DS, Liu Y, Meyer M, Giovannucci E, Joshipura K. Periodontal disease, tooth loss, and cancer risk in male health professionals: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008;9:550-8.
72. Meyer MS, Joshipura K, Giovannucci E, Michaud DS. A review of the relationship between tooth loss, periodontal disease, and cancer. *Cancer Causes Control* 2008;19:895-907.

- 73.** Vargas P, Pérez DEC, Jorge J, Rangel ALCA, León JE, Almeida OE. Denture hyperplasia with areas simulating oral inverted ductal papilloma. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal* 2005;10:117-21.
- 74.** Hasson O. Squamous cell carcinoma of the lower lip. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:1259-62.
- 75.** Rovirosa Casino A, Planas Toledano I, Ferre Jorge J, Oliva Diez J.M, Conill Llobet C, Arenas Prat M. Braquiterapia en el cáncer d labio. *Med Oral Patol Oral Ci Bucal* 2006; 11:137-43.
- 76.** Stimson P, Schantz Louis B, Harrison, Arlene A, Forastiere E. Lip cancer. En: De VitaT, Hellman JRH, Rosenberg SA. *Cancer. Principles & Practice of Oncology*. Philadelphia-New York: Lippincot Williams & Wilkins Inc.,1997. pp. 773-5.
- 77.** Wang CC. Cancer of the oral cavity. En: Wang CC. *Radiation therapy for head and neck neoplasm*. Toronto, Canadá: Wiley-Liss Ed.; 1997. pp.107-85.
- 78.** Leong IT, Main JH, Birt BD. Cancer of the tongue. *J Can Dent Assoc* 1995;61:792-6.
- 79.** Silverman S Jr. Mucosal lesions in older adults. *J Am Dent Assoc* 2007;138 :41-46.
- 80.** Misra S, Chaturvedi A, Misra NC. Management of gingivobuccal complex cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 2008;90:546-53.
- 81.** Kakarala K, Bhattacharyya N. Survival in oral cavity minor salivary gland carcinoma. *Otolaryngol Head and Neck Surg*. 2010;143:122-6.
- 82.** Stodulski D. Carcinoma of the parotid gland: a clinicopathological analysis and assessment of treatment results. *Otolaryngol Pol* 2010;64:337-8.
- 83.** Werner JA, Davis RK. *Metastases in Head and Neck Cancer*. London: Springer-Verlag, 2005.
- 84.** Hermark P, Sobin LH. *International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours*. 4ª ed. Berlin, New York: Springer-Verlag, 2002.

- 85.** Lip and oral cavity. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010. pp. 29-35.
- 86.** Pharynx. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010. pp. 41-56.
- 87.** Laryngeal. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010. pp. 57-67.
- 88.** Major salivary glands (parotid, submandibular, and sublingual). En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010. pp. 79-86.
- 89.** Paranasal sinus and nasal cavity. En: Edge SB, Byrd DR, Compton CC. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010. pp. 69-78.
- 90.** Robbins KT, Clayman G, Levine PA, editores. Neck Dissection classification Update. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002 128:731 -738.
- 91.** Boyle P, Levin B. International Agency for Research on Cancer. World Cancer report. Lyon: IARC, 2008; 122:155-164.
- 92.** Ogawa T, Matsuura K, Shiga K, Tateda M, Katagiri K, Kato K, Saijo S, Kobayashi T. Surgical treatment is recommended for advanced oral squamous cell carcinoma. J Exp Med 2011;223:17-25.
- 93.** Kuvat SV, Karakullukçu B, Hafiz G, Arinci A, Pilanci O, Aköz E. Head and neck reconstruction with dorsoradial forearm free flap: a preliminary clinical study. B-NET.2009;5;259-63.
- 94.** Varvares MA. Management of oral cavity carcinoma. M Med 2008;105:244-9.
- 95.** Guibert M, David I, Vergez S, Rives M, Filleron T, Bonnet J, Delannes M. Brachytherapy in lip carcinoma: Long-Term Results. J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;epub ahead of print.

- 96.** Rovirosa A, Planas I, Ferre J, Oliva J.M, Conill C, Arenas M. Braquiterapia en el cáncer d labio. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:137-43.
- 97.** Díaz Molina JP, Rodrigo JP, Llorente JP, Álvarez Marcos C, Moreno C, Suárez C. Oncologic and functional results of surgical treatment for base of tongue carcinomas. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2010;61:351-7.
- 98.** Gras JR, Orús C, León X, Venegas MP, Gañán L, Quer M. Treatment for the early stages (T1-T2NO) of squamous cell carcinoma of the mobile tongue. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2003;54:443-8.
- 99.** Sessions DG, Spector GJ, Lenox J, Parriott S, Haughey B, Chao C, Marks J, Perez C. Analysis of treatment results for floor-of-mouth cancer. *Laryngoscope.* 2000;110:1764-72.
- 100.** Burgueño M, Cebrián JL, Muñoz JM, Arias J. Reconstruction of oral mucosa with a micro-vascularized fascia-cutaneous flap from the forearm. *An Otorrinolaringol Ibero Am.* 2002;29:289-300.
- 101.** Hernando M, Martín-Fragueiro L, Eisenberg G, Echarri R, García-Peces V, Urbasos M, Plaza G. Surgical management of salivary gland tumours. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2009;60:340-5.
- 102.** Andrews G, Lango M, Cohen R, Feigenberg S, Burtness B, Mehra R, Ahmed S, Nicolaou N, Gaughan J, Ridge JA. Nonsurgical management of oropharyngeal, laryngeal, and hypopharyngeal cancer: The Fox Chase Cancer Center experience. *Head Neck* 2011;33:1433-40.
- 103.** International Comission on Radiation Units & Measurements (ICRU). 2009;1-5 (fecha de acceso 2-12-10). Disponible en URL:<http://www.ICRU.org>.
- 104.** Gómez D, Cahlon O, Mechalakos J, Lee N. An investigation of intensity-modulated radiation therapy versus conventional two-dimensional and 3D-conformal radiation therapy for early stage larynx cancer. *Radiat Oncol.* 2010;5:74.
- 105.** Meyer JE, Brocks C, Maune S, Strnad V, Werner JA, Wollenberg B, Kovács G. Brachytherapy for the treatment of head and neck cancer. *HNO* 2010;58:947-58.

- 106.** Berkey FJ. Managing the adverse effects of radiation therapy. *Am Fam Physician* 2010;82:381-8.
- 107.** Caribé F, Chimenos E, López J, Finestres F, Guix B. Manejo odontológico de las complicaciones de la radioterapia y quimioterapia en el cáncer oral. *Med Oral* 2003;8:178-87.
- 108.** Sedghizadeh P, Ingiero F, Allen C, Kalmar J, Rawal Y, Albright A. Post irradiation leiomyosarcoma of the maxilla: Report of a case in a patient with prior radiation treatment for retinoblastoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2004;97:726-731.
- 109.** Fesinmeyer MD, Mehta V, Blough D, Tock L, Ramsey SD, McDermmott. Completion of radiotherapy for local and regional head and neck cancer in medicare. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;135:860-7.
- 110.** Helander EJ. Secretion from submucosal salivary glands of the ferret in response to a cholinesterase inhibitor applied onto the oral mucosa. *Eur J Oral Sci* 2002:230-236.
- 111.** Epstein J.B, Emerton S, Stevenson-Moore P. A double-blind crossover trial of Oral Balance gel and Biotene® toothpaste versus placebo in patients with xerostomía following radiation therapy. *Oral Oncology* 2000;35:132-137.
- 112.** Jensen SB, Pedersen AM, Vissink A, Andersen E, Brown CG, Davies AN, Dutilh J, Fulton JS, Jankovic L, Lopes NN, Mello AL, Muniz LV, Murdoch-Kinch CA, Nair RG, Napeñas JJ, Nogueira-Rodrigues A, Saunders D, Stirling B, von Bültzingslöwen I, Weikel DS, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact of quality of life. *Support Care Cancer* 2010;18:1039-60.
- 113.** Rayman S, Dincer E, Almas K. Xerostomia. Diagnosis and management in dental practice. *N Y S Dent J.* 2010;76:24-7.
- 114.** Gornitsky M, Shenouna G, Sultamem K, Katz H, Hier M, Black M, Velly A. Double-blind randomized, placebo-controlled study of pilocarpine to salvage salivary gland function during radiotherapy of patients with head and neck cancer. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol* 2004;98:45-52.

- 115.** Mosqueda A, Luna K, Irigoyen M.S, Díaz M.A, Coll A.M. Efecto del clorhidrato de pilocarpina como estimulante de la producción salival en pacientes sometidos a radioterapia de cabeza y cuello. *Med Oral* 2004;9:204-11.
- 116.** Chitapanarux I, Kamnerdsupaphon P, Tharavichitkul E, Sumitsawan Y, Sittitrit P, Pattarasakulchai T, Lorvidhaya V, Sukthomya V, Pukanhaphan N, Traisatit P. Effect of oral pilocarpine on post-irradiation xerostomia in head and neck cancer patients: a single-center, single-blind clinical trial. *J Med Assoc Thai* 2008;91:1410-5.
- 117.** Berk L. Systemic pilocarpine for treatment of xerostomia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008;4:1333-40.
- 118.** Nicolatou O, Sotiropoulou A, Velegraki A, Pissakas G, Kolisti G. Oral candidiasis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy with amifostine cytoprotection. *Oral Oncology* 2003;39:397-401.
- 119.** Veerasarn V, Phromratanapongse P, Suntornpong N, Lorvidhaya V, Sukthomya V, Chitapanarux I, Tesavibul C, Swangsilpa T, Khorprasert C, Shotelersuk K, Kongthanarat Y, Panichevaluk A, Chiewvit S, Pusuwan P, Aekmahachai M, Ratchadara S, Sirilipoche S, Saengsuda Y. Effect of Amifostine to prevent radiotherapy-induced acute and late toxicity in head and neck cancer patients who had normal or mild impaired salivary gland function. *J Med Assoc Thai* 2006;89:2056-67.
- 120.** Stockman M, Spijvervet F, Wymenga A, Burlage F. Quantification of oral mucositis by determining viability and maturation of epithelial cells. *J Oral Pathol Med* 2001;31:153-7.
- 121.** Barasch A, Peterson DE. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncology* 2003;39:91-100.
- 122.** Clarkson JE, Worthington HV, Furness S, McCabe M, Khalid T, Meyer S. Interventions for treating oral mucositis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8.
- 123.** Epstein J, Marshall F, Le N. Risk factors for oropharyngeal candidiasis in patients who received radiation therapy for malignant conditions of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2001;76:169-74.

- 124.** Feller L, Essop R, Wood NH, Khammissa RA, Chikte UM, Meyerov R, Lemmer J. Chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis: pathobiology, epidemiology and management. *SADJ* 2010;65:372-4.
- 125.** Martín C, San Román J, Fernández M, Tapia M, Domínguez J. El estado nutricional en pacientes con cáncer de cabeza y cuello: implicaciones pronósticas. *Nutr Hosp* 2003;18:32-4.
- 126.** Soysa NS, Samaranayake LP, Ellepola NB. Citotoxic drugs, radiotherapy and oral candidiasis. *Oral Oncology* 2004;40:971-978.
- 127.** Navazesch M, Word G, Brightman V. Relationship between salivary flow rates and candida albicans counts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2006;80:284-8.
- 128.** Lam WW, Leung SF, So NM, Wong KS, Liu KH, Ku PK, Yuen HY, Metreweli C. Incidence of carotid stenosis in nasopharyngeal carcinoma patients after radiotherapy. *Cancer* 2001;92:2357-63.
- 129.** Dorresteijn LDA, Kapelle AC, Boogerd W, Klokman WJ, Balm AJ, Keus RB. Increased risk of ischemic stroke after radiotherapy on the neck in patients younger than 60 years. *J Clin Oncol* 2002;20:282-8.
- 130.** Abayomi O. Neck irradiation, carotid injury and its consequences. *Oral Oncology* 2004;40:872-878.
- 131.** Koc M, Unuvar N, Cooper R, Capoglu I, Sen M. A prospective evaluation of early thyroid dysfunction on completion of neck radiotherapy. *Oral Oncology* 2003;39:597-600.
- 132.** Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;40:229-43.
- 133.** Afqir S, Ismaili N, Errihani H. Concurrent chemoradiotherapy in the management of advanced nasopharyngeal carcinoma: current status. *J Cancer Res Ther.* 2009;5:3-7.

- 134.** Hanna E, Alexiou M, Morgan J, Badley J, Maddox AM, Penagaricano J, Fan CY, Breau R, Suen J. Intensive chemoradiotherapy as a primary treatment for organ preservation in patients with advanced cancer of the head and neck: efficacy, toxic effects, and limitations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130:861-7.
- 135.** Hey J, Setz J, Gerlach R, Vordermark D, Gernhardt CR, Kuhnt T. Effect of Cisplatin on parotid gland function in concomitant radiochemotherapy. *J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75:1475-80.
- 136.** Hong CH, Napeñas JJ, Hodgson BD, Stokman MA, Mathers-Stauffer V, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT; Dental Disease Section, Oral Care Study Group, Multi-national Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. *Support Care Cancer.* 2010;18:1007-21.
- 137.** Epstein JB, Hancock P, Nantel S. Oral candidiasis in hematopoietic cell transplantation patients: An outcome-based analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2003;96:54-63.
- 138.** Epstein J, Vickars L, Spinelli J, Reece D. Efficacy of clorhexidine and nystatin rinses in prevention of oral complications in leukemia and bone marrow transplantation. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2001;73:682-9.
- 139.** Wahlin YB. Salivary secretion rate, yeast cells, and oral candidiasis in patients with acute leukaemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2001;71:689-95.
- 140.** Worthington HV, Clarkson JE, Khalid T, Meyer S, McCabe M. Interventions for treating oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;7.
- 141.** Silverman S Jr. Oral cancer: complications of therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2003;88:122-6.
- 142.** Marioni G, Marino F, Giacomelli L, Staffieri C, Mariuzzi ML, Violino E, De Filippis C. Endoglin expression is associated with poor oncologic outcome in oral and oropharyngeal carcinoma. *Acta Otolaryngol* 2006;126:633-9.

- 143.** Pontus KE, Postema E, de Bree R, Roos J, Leemans CR, Kairemo K, van Dongen G. Radioimmunodetection and radioimmunotherapy of head and neck cancer. *Oral Oncology* 2004;40:761-772.
- 144.** Fogorov Sz. Role of the dentist in the reduction of oral complications caused by radiotherapy in head and neck cancer. *Review Hungarian* 2005;98:59-63.
- 145.** Koga DH, Salvajoli JV, Kowalski LP, Nishimoto IN, Alves FA. Dental extractions related to head and neck radiotherapy: ten-year experience of a single institution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2008;105:1-6.
- 146.** Chaux-Bodard AG, Gourmet R, Montbarbon X, Bodard S, Breton P. Postradiation dental extractions. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2004;105:269-73.
- 147.** Hsiung CY, Huang EY, Ting HM, Huang HY. Intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: the reduction of radiation-induced trismus. *Br J Radiol.* 2008;81:809-14.
- 148.** Fritz GW, Gunsolley JC, Abubaker O, Laskin DM. Efficacy of pre- and postirradiation hyperbaric oxygen therapy in the prevention of postextraction osteoradionecrosis: a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:2653-60.
- 149.** Spiegelberg L, Djasim UM, van Neck HW, Wolvius EB, van der Wal KG. Hyperbaric oxygen therapy in the management of radiation-induced injury in the head and neck region: a review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:1732-9.
- 150.** Bessereau J, Annane D. Treatment of osteoradionecrosis of the jaw: the case against the use of hyperbaric oxygen. *J Oral Maxillofac Surg* 2010;68:1907-10.
- 151.** Yamamoto T. Oral candidiasis: clinical features and control. *Rinsho Byori* 2010;58:1027-34.
- 152.** Grimoud AM, Lodter JP, Marty N, Andrieu S, Bocquet H, Limas MD, Rumeau M, Cazard JC. Improved oral hygiene and *Candida* species colonization level in geriatric patients. *Oral Diseases* 2005;11:163-169.

- 153.** Al-Mohaya M, Darwazeh A, Al-Khudair A. Oral fungal colonization and oral candidiasis in renal transplant patients: The relationship to Miswak use. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2002;93:455-60.
- 154.** Zupanić-Krmek D, Nemet D. Systemic fungal infections in immunocompromised patients. *Acta Med Croatica*. 2004;58:251-61.
- 155.** Goto N, Hara T, Tsurumi H, Ogawa K, Kitagawa J, Kanemura N, Kasahara S, Yamada T, Shimizu M, Nakamura M, Matsuura K, Moriwaki H. Efficacy and safety of micafungin for treating febrile neutropenia in hematological malignancies. *Am J Hematol*. 2010;85:872-6.
- 156.** Fidel PL Jr. Candida-host interactions in HIV disease: relationships in oropharyngeal candidiasis. *Adv Dent Res*. 2006;19:80-4.
- 157.** Pienaar ED, Young T, Holmes H. Interventions for the prevention and management of oropharyngeal candidiasis associated with HIV infection in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;11.
- 158.** Johnson NW. The mouth in HIV/AIDS: markers of disease status and management challenges for the dental profession. *Aust Dent J*. 2010;55:85-102.
- 159.** Redding SW, Kirkpatrick WR, Dib O, Fothergill AW, Rinaldi MG, Patterson TK. The epidemiology of non-albicans *Candida* in oropharyngeal candidiasis in VIH patients. *Special Care Dent* 2005;20:178-81.
- 160.** Roig P, Carrasco R, Salavert M, Navarro V, Guix J, Nieto A, Bernacer B. *Candida* laryngitis and HIV infection: description of 4 cases. *Rev Clin Esp*. 2000;191:261-3.
- 161.** Silva S, Henriques M, Hayes A, Oliveira R, Azeredo J, Williams DW. *Candida glabrata* and *Candida albicans* co-infection of an in vitro oral epithelium. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2010;15: 714-81.
- 162.** Canuto MM, Rodero FG, Ducasse VO, Aguado IH, González CM, Servillano AS. Determinants for the development of oropharyngeal colonization or infection by fluconazole-resistant *Candida* strains in HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:593-601.

- 163.** Aguirre Urizar JM. Oral candidiasis. *Rev Iberoam Micol.* 2002 Mar;19:17-21.
- 164.** Zomorodian K, Haghighi NN, Rajaei N, Pakshir K, Tarazooie B, Vojdani M, Segaghat F, Vosoghi M. Assessment of *Candida* species colonization and denture-related stomatitis in complete denture wearers. *Med Mycology* 2011;49:208-11.
- 165.** Coco BJ, Bagg J, Cross LJ, Jose A, Cross J, Ramage G. Mixed *Candida albicans* and *Candida glabrata* populations associated with the pathogenesis of denture stomatitis. *Oral Microbiology Immunology.* 2008;23:377-83.
- 166.** Gonsalves WC, Wrightson AS, Henry RG. Common oral conditions in older persons. *Am Fam Physician.* 2008;78:845-52.
- 167.** Akpan A, Morgan R. Oral candidiasis. *Postgrad Med J.* 2002;78:455-9.
- 168.** Salerno C, Pascale M, Contaldo M, Esposito V, Busciolano M, Milillo L, Guida A, Petruzzi M, Serpico R. *Candida*-associated denture stomatitis. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal* 2011;16:139-43.
- 169.** Koray M, Kurklu E, Issever H, Tanyeri H, Kulekei G, Guc U. Fluconazole and/or hexetidine for management of oral candidiasis associated with denture-induced stomatitis. *Oral Diseases* 2005;11:309-313.
- 170.** Richardson M, Rautemaa R. How the host fights against *Candida* infections. *Front Biosci* 2009;1:246-57.
- 171.** Naglik JR, Challacombe SJ, Hube B. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases in virulence and pathogenesis. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2003;67:400-28.
- 172.** Saunus JM, Kazoullis A, Farah CS. Cellular and molecular mechanisms of resistance to oral *Candida albicans* infections. *Front Biosci* 2008;13:5345-58.
- 173.** Ashman RB. Protective and pathologic immune responses against *Candida albicans* infection. *Front Biosci* 2008;13:3334-51.

- 174.** Pereira-Cenci T, Del Bel Cury AA, Crielaard W, Ten Cate JM. Development of Candida-associated denture stomatitis: new insights. *Appl Oral Sci.* 2008R;16:86-94.
- 175.** Durán EL, Mujica MT, Jewtuchowicz VM, Finkelievich JL, Pinoni MV, Iovannitti CA. Examination of the genetic variability among biofilm-forming *Candida albicans* clinical isolates. *Rev Iberoam Micology* 2007;24:268-71.
- 176.** Emami E, Séguin J, Rompré PH, de Koninck L, de Grandmont P, Barbeau J. The relationship of myceliated colonies of *Candida albicans* with denture stomatitis: An in vivo/in vitro study. *J Prosthodont* 2007;20:514-20.
- 177.** Samaranayake YH, Samaranayake LP. *Candida krusei*: biology, epidemiology, pathogenicity and clinical manifestations of an emerging pathogen. *J Med Microbiology* 1994;41:295-310.
- 178.** de Vasconcellos TC, Komiyama EY, Jorge AO, Brighenti FL, Vidotto V, Koga-Ito CY. Experimental pathogenicity of *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* with continuous and discontinuous fringes morphotypes. *Mycoses* 2011;54:163-7.
- 179.** da Costa KR, Ferreira JC, Komesu MC, Candido RC. *Candida albicans* and *Candida tropicalis* in oral candidosis: quantitative analysis, exoenzyme activity, and antifungal drug sensitivity. *Mycopathologia* 2009;167:73-9.
- 180.** Leach MD, Stead DA, Argo E, Maccallum DM, Brown AJ. Molecular and proteomic analyses highlight the importance of ubiquitination for the stress resistance, metabolic adaptation, morphogenetic regulation and virulence of *Candida albicans*. *Mol Microbiology* 2011;26:1365-2958.
- 181.** Wang P, Shen G. The endocytic adaptor proteins of pathogenic fungi: charting new and familiar pathways. *Med Mycology* 2011;49:449-57.
- 182.** Soloviev DA, Jawhara S, Fonzi WA. Regulation of innate immune response to *C. albicans* infections by α M β 2 - Pra1p interaction. *Infect Immun* 2011;79:1546-58.

- 183.** Karkowska-Kuleta J, Rapala-Kozik M, Kozik A. Fungi pathogenic to humans: molecular bases of virulence of *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* and *Aspergillus fumigatus*. *Acta Biochim Pol.* 2009;56:211-24.
- 184.** H Jang Y, J Lee S, H Lee J, S Chae H, H Kim S, H Choe N. Prevalence of yeast-like fungi and evaluation of several virulence factors from feral pigeons in Seoul, Korea. *Lett Appl Microbiology* 2011;20:1472-765.
- 185.** Samaranayake LP. Host factors and oral candidosis. En *Oral candidosis*. Samaranayake LP, MacFarlane TW. Oral candidosis. London: Butterworth, 1990. pp. 66-103.
- 186.** Poirier C, Chimenos E, Ferrer M, López J, Caballero R. Importancia de los factores predisponentes en la candidiasis bucal. *Med Oral* 1997;2:21-9.
- 187.** Giacometti R, Kronberg F, Biondi RM, Passeron S. *Candida albicans* Tpk1p and Tpk2p isoforms differentially regulate pseudohyphal development, biofilm structure, cell aggregation and adhesins expression. *Yeast* 2011;28:293-308.
- 188.** Sun JN, Solis NV, Phan QT, Bajwa JS, Kashleva H, Thompson A, Liu Y, Dongari-Bagtzoglou A, Edgerton M, Filler SG. Host cell invasion and virulence mediated by *Candida albicans* Ssa1. *Pathog* 2010;6:11-81.
- 189.** Krauke Y, Sychrova H. Four pathogenic *Candida* species differ in salt tolerance. *Curr Microbiology* 2010;61:335-9.
- 190.** Moran GP, Coleman DC, Sullivan DJ. Comparative genomics and the evolution of pathogenicity in human pathogenic fungi. *Eukaryot Cell* 2011;10:34-42.
- 191.** Nicholls S, Maccallum DM, Kaffarnik FA, Selway L, Peck SC, Brown AJ. Activation of the heat shock transcription factor Hsf1 is essential for the full virulence of the fungal pathogen *Candida albicans*. *Fungal Genet Biol* 2011;48:297-305.
- 192.** Liang Y, Wei D, Wang H, Xu N, Zhang B, Xing L, Li M. Role of *Candida albicans* Aft2p transcription factor in ferric reductase activity, morphogenesis and virulence. *Microbiology* 2010;156:2912-9.

- 193.** Linde J, Wilson D, Hube B, Guthke R. Regulatory network modelling of iron acquisition by a fungal pathogen in contact with epithelial cells. *BMC Syst Biol* 2010;4:148.
- 194.** Blanco MT, Sacristán B, Lucio L, Blanco J, Pérez-Giraldo C, Cándido Gómez-García A. Cell surface hydrophobicity as a indicator of other virulence factors in *Candida albicans*. *Rev Iberoam Micology* 2010;27:195-199.
- 195.** van de Veerdonk FL, Kullberg BJ, Netea MG. Pathogenesis of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:453-9.
- 196.** Krogh P. The role of yeasts in oral cancer by means of endogenous nitrosation. *Acta Odontol Scand.* 1990;48:85-8.
- 197.** Bernardo SM, Lee SA. *Candida albicans* SUR7 contributes to secretion, biofilm formation, and macrophage killing. *BMC Microbiology* 2010;10:133.
- 198.** Baboni FB, Barp D, Izidoro AC, Samaranayake LP, Rosa EA. Enhancement of *Candida albicans* virulence after exposition to cigarette mainstream smoke. *Mycopathologia* 2009;168:227-35.
- 199.** Soysa NS, Ellepola Arjuna NB. The impact of cigarette/tobacco smoking on oral candidosis: a overview. *Oral Diseases* 2005;11:268-273.
- 200.** Ikebe T, Seki K, Nakamura S, Takenoshita Y, Nakayama H, Shinohara M, Shirasuna K. Severity of oral mucositis correlates with the response of oral cancer to preoperative radiochemotherapy. *J Maxillofac Surg* 2005;34:642-645.
- 201.** Redding SW. Cancer therapy-related oral mucositis and candidosis . *J Dent Educ.* 2005;69:919-29.
- 202.** Smith RV, Goldman SY, Beitler JJ, Wadler SS. Decreased short- and long-term swallowing problems with altered radiotherapy dosing used in an organ-sparing protocol for advanced pharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130:831-6.
- 203.** Urban A, Miszczyk L, Maciejewski B. Assessment of radiation injuries to the salivary glands after treatment of head and neck cancers. *Otolaryngol Pol.* 2005;59:21-5.

- 204.** Contucci AM, Inzitari R, Agostino S, Vitalli A, Fiorita A, Cabras T, Scarano E, Messana I. Statherin levels in saliva of patients with precancerous and cancerous lesions of the oral cavity: a preliminary report. *Oral Oncology* 2005;11:95-99.
- 205.** Saracoglu U, Guven O, Durak I. Adenosine deaminase and 5'-nucleotidase activities in saliva from patients with oral and laryngeal cancer. *Oral Diseases* 2005;11:323-325.
- 206.** Soler L, Rodríguez JC, Belda S, Cremades R, Ruíz-García M, López P, Royo G. Generation of mutants in *Candida albicans* with reduced susceptibility to caspofungin: influence on other antifungal products. *J Chemother.* 2010;22:283-4.
- 207.** Ramírez V, Silverman S, Mayer P, Tyler M, Quivey M. Candidal colonization and oral candidiasis in patients undergoing oral and pharyngeal radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1997;84:149-53.
- 208.** Thaweboon S, Thaweboon B, Srithavaj T, Choonharuangdej S. Oral colonization of *Candida* species in patients receiving radiotherapy in the head and neck area. *Quintessence.* 2008 ;39:52-7.
- 209.** Redding SW, Dahiya MC, Kirkpatrick WR, Cocco BJ, Patterson TF, Fothergill AW. *Candida glabrata* is an emerging cause of oropharyngeal candidiasis in patients receiving radiation for head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med, Oral Pathol* 2004;97:47-52.
- 210.** Oliveira ER, Fothergill A, Kirkpatrick WR, Patterson TF, Redding SW. Antifungal susceptibility testing of micafungin against *Candida glabrata* isolates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2008;105:457-9.
- 211.** Burn AK, Fothergill AW, Kirkpatrick WR, Coco BJ, Patterson TF, McCarthy DI, Rinaldi MG, Redding SW. Comparison of antifungal susceptibilities to fluconazole and voriconazole of oral *Candida glabrata* isolates from head and neck radiation patients. *Clin Microbiology.* 2004;42:5846-8.
- 212.** Belazi M, Velegraki A, Koussidou-Eremondi T, Andreadis D, Hini S, Arsenis G, Eliopoulou C, Destouni E, Antoniadis D. Oral *Candida* isolates in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: prevalence, azole susceptibility profiles and response to antifungal treatment. *Oral Microbiology Immunology.* 2004;19:347-51.

- 213.** Verghese SL, Padmaja P, Sutha P, Mathew T, John ES. Rapid identification of fluconazole resistance using Chromagar Candida. *Indian J Pathol Microbiol.* 2000;43:343-6.
- 214.** Giannini PJ, Shetty KV. Diagnosis and management of oral candidiasis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011;44:231-40.
- 215.** Loreto ES, Scheid LA, Nogueira CW, Zeni G, Santurio JM, Alves SH. *Candida dubliniensis*: epidemiology and phenotypic methods for identification. *Mycopathologia.* 2010;169:431-43.
- 216.** Li QH, Chen QM, Zeng X. Application of Cochrane systematic reviews in diagnosis and treatment for oral mucosal diseases. *Rev Cochrane Syst.* 2010;28:573-5.
- 217.** Bastian HL, Rindum J, Lindeberg H, Odense MD. A double-dummy, double-blind, placebo-controlled phase III study comparing the efficacy of miconazole chewing gum with a known drug (Brentan® gel) and a placebo in patients with oral candidosis. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol* 2004;98:423-8.
- 218.** Vázquez JA, Patton LL, Epstein JB, Ramlachan P, Mitha I, Noveljic Z, Fourie J, Conway B, Lalla RV, Barasch A, Attali P. Randomized, comparative, double-blind, double-dummy, multicenter trial of miconazole buccal tablet and clotrimazole troches for the treatment of oropharyngeal candidiasis: study of miconazole Lauriad® efficacy and safety. *HIV Clin Trials.* 2010;11:186-96.
- 219.** López SA, Salati de Mugnolo N, Libero F, Benítez MB, Morelatto RA, Astrada L, Masih D. Tratamiento antifúngico tópico en pacientes con candidiasis crónica bucal. Estudio comparativo. *Med Oral* 2002;4: 260-70.
- 220.** Yang BH, Peng MY, Hou SJ, Sun JR, Lee SY, Lu JJ. Fluconazole-resistant fungemia associated with cellulitis: case report and review of the literature. *J Infect Dis.* 2009;13:493-7.
- 221.** Morio F, Loge C, Besse B, Hennequin C, Le Pape P. Screening for amino acid substitutions in the *Candida albicans* Erg11 protein of azole-susceptible and azole-resistant clinical isolates: new substitutions and a review of the literature. *Diagn Microbiology Infect Dis.* 2010;66:373-84.

- 222.** Badiie P, Alborzi A, Davarpanah MA, Shakiba E. Distributions and antifungal susceptibility of *Candida* species from mucosal sites in HIV positive patients. *Arch Iran Med.* 2010;13:282-7.
- 223.** Sun J, Qi C, Lafleur MD, Qi QG. Fluconazole susceptibility and genotypic heterogeneity of oral *Candida albicans* colonies from the patients with cancer receiving radiochemotherapy in China. *J Oral Sci.* 2009;1:156-62.
- 224.** Krcmery V, Barnes AJ. Non-*albicans* *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect.* 2002;50:243-60.
- 225.** Tsai HF, Sammons LR, Zhang X, Suffis SD, Su Q, Myers TG, Marr KA, Bennett JE. Microarray and molecular analyses of the azole resistance mechanism in *Candida glabrata* oropharyngeal isolates. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:3308-17.
- 226.** Ge SH, Wan Z, Li J, Xu J, Li RY, Bai FY. Correlation between azole susceptibilities, genotypes, and ERG11 mutations in *Candida albicans* isolates associated with oral candidiasis in China. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:3126-31.
- 227.** Niimi M, Firth NA, Cannon RD. Antifungal drug resistance of oral fungi. *Odontology.* 2010;98:15-25.
- 228.** Hager JL, Mir MR, Hsu S. *Candida krusei* fungemia in an immunocompromised patient. *J Dermatol.* 2010;16:5.
- 229.** Neagu I, Tabarcea IC, Vataman R. Associated risk factors in developing oral manifestations in patients with blood dyscrasia. *Rev Med Chir Soc Med.* 2010;114:555-61.
- 230.** Ramírez V, Anaya G, Crespo E, Camacho EI, González I, Ponce S. Prospective evaluation of oral mucositis in acute leukemia patients receiving chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2010;18:639-46.
- 231.** Farrington M, Cullen L, Dawson C. Assessment of oral mucositis in adult and pediatric oncology patients: an evidence-based approach. *ORL Head Neck Nurs.* 2010;28:8-15.

- 232.** Ribeiro AM, Figueiras A, Freire C, Santos D, Veiga F. Combining strategies to optimize a gel formulation containing miconazole: the influence of modified cyclodextrin on textural properties and drug release. *Drug Dev Ind Pharm.* 2010;36:705-14.
- 233.** Wong KK, Pace-Asciak P, Wu B, Morrison MD. Laryngeal candidiasis in the outpatient setting. *J Otolaryngol Head and Neck Surg.* 2009;38:624-7.
- 234.** de Aguiar MM, de Albuquerque RP, Marinho DS, Braga BR, Dornelas CB, Oliveira A, de Sousa VP, Torres SR, Alviano DS, Alviano CS, Cabral LM, Holandino C. Oral sustained release nystatin tablets for the treatment of oral candidiasis: formulation development and validation of UV spectrophotometric analytical methodology for content determination. *Drug Dev Ind Pharm.* 2010;36:594-600.
- 235.** Kaomongkolgit R, Jamdee K, Chaisomboon N. Antifungal activity of alpha-mangostin against *Candida albicans*. *J Oral Sci.* 2009;51:401-6.
- 236.** Cuenca-Estrella M, Gómez-López A, Mellado E, Rodríguez-Tudela JL. Correlation between the procedure for antifungal susceptibility testing for *Candida* spp. of the European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing (EUCAST) and four commercial techniques. *Clin Microbiol Infect.* 2005 ;11:486-92.
- 237.** Teichert MC, Jones MD, Usacheva MN, Biel MA. Treatment of oral candidiasis with methylene blue-mediated photodynamic therapy in an immunodeficient murine model. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2002;93:155-60.
- 238.** Biel MA. Photodynamic therapy of head and neck cancers. *Methods Mol Biol.* 2010;635:281-93.
- 239.** Mima EG, Pavarina AC, Dovigo LN, Vergani CE, Costa CA, Kurachi C, Bagnato VS. Susceptibility of *Candida albicans* to photodynamic therapy in a murine model of oral candidosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2010;109:392-401.
- 240.** Lalla RV, Latortue MC, Hong CH, Ariyawardana A, D'Amato-Palumbo S, Fischer DJ, Martof A, Nicolatou-Galitis O, Patton LL, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT. A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer.* 2010;18:985-92.

- 241.** Redding S, Bailey C, López JL, Kirkpatrick T. *Candida dubliniensis* in radiation-induced oropharyngeal candidiasis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2001;91:659-62.
- 242.** Redding SW, Zellars RC, Kirkpatrick WR, McAtee RK, Caceres MA, Fothergill AW, Lopez-Ribot JL, Bailey CW, Rinaldi MG, Patterson TF. Epidemiology of oropharyngeal *Candida* colonization and infection in patients receiving radiation for head and neck cancer. *J Clin Microbiol.* 1999 ;37:3896-900.
- 243.** Coppes R, Stokman M. Stem cells and the repair of radiation-induced salivary gland damage. *Oral Dis.* 2010;27:1601-825.
- 244.** Rogers SN, Johnson IA, Lowe D. Xerostomia after treatment for oral and oropharyngeal cancer using the University of Washington saliva domain and a Xerostomia-Related Quality-of-Life Scale. *J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77:16-23.
- 245.** Kuhnt T, Jirsak N, Müller AC, Pelz T, Gernhardt C, Schaller HG, Janich M, Gerlach R, Dunst J. Quantitative and qualitative investigations of salivary gland function in dependence on irradiation dose and volume for reduction of xerostomia in patients with head-and-neck cancer. *Strahlenther Onkol.* 2005;181:520-8.
- 246.** Ship JA, Hu K. Radiotherapy-induced salivary dysfunction. *Semin Oncology.* 2004;31:29-36.
- 247.** Deng Z, Kiyuna A, Hasegawa M, Nakasone I, Hosokawa A, Suzuki M. Oral candidiasis in patients receiving radiation therapy for head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;143:242-7.
- 248.** Nagy K, Urban E, Fazekas O, Thurzo L, Nagy E. Controlled study of lactoperoxidase gel on oral flora and saliva in irradiated patients with oral cancer. *J Craniofac Surg.* 2007;18:1157-64.
- 249.** Grötz KA, Genitsariotis S, Vehling D, Al-Nawas B. Long-term oral *Candida* colonization, mucositis and salivary function after head and neck radiotherapy. *Support Care Cancer.* 2003;11:717-21.

- 250.** Dahiya MC, Redding SW, Dahiya RS, Eng TY, Kirkpatrick WR, Coco BJ, Sadkowski LC, Fothergill AW, Waite A, Rinaldi MG, Patterson TF, Thomas CR. Oropharyngeal candidiasis caused by non-albicans yeast in patients receiving external beam radiotherapy for head-and-neck cancer. *J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57:79-83.
- 251.** Canković M, Bokor-Bratić M. *Candida albicans* infection in patients with oral squamous cell carcinoma. *Vojnosanit Pregl*. 2010;67:766-70.
- 252.** Li CY, Hong Y, Tao XA, Xia J, Cheng B. The correlation between the severity of radiotherapy-induced glossitis and endothelial cell injury in local tissues. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16:711-5.
- 253.** Zhao J, Kim KA, De Vera J, Palencia S, Wagle M, Abo A. R-Spondin1 protects mice from chemotherapy or radiation-induced oral mucositis through the canonical Wnt/beta-catenin pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:2331-6.
- 254.** Dörr W, Noack R, Spekl K, Farrell CL. Modification of oral mucositis by keratinocyte growth factor: single radiation exposure. *J Radiat Biol*. 2001;77:341-7.
- 255.** Vera-Llonch M, Oster G, Haqiwarra M, Sonis S. Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer*. 2006;106:329-36.
- 256.** Rubira CM, Devides NJ, Ubeda LT, Bortolucci Jr AG, Lauris JR, Rubira-Bullen IR, Damante JH. Evaluation of some oral postradiotherapy sequelae in patients treated for head and neck tumors. *Braz Oral Res*. 2007;21:272-7.
- 257.** Hutcheson KA, Barringer DA, Rosenthal DI, May AH, Roberts DB, Lewin JS. Swallowing outcomes after radiotherapy for laryngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;134:178-83.
- 258.** Okubo M, Nishimura Y, Shibata T, Nakamatsu K, Kanamori S, Tachibana I, Koike R, Nishikawa T, Mori K. Definitive radiation therapy for moderately advanced laryngeal cancer: effects of accelerated hyperfractionation. *Jpn J Clin Oncol*. 2010;40:944-8.

- 259.** Ortholan C, Benezery K, Bensadoun RJ. Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: salivary glands. *Cancer Radiother.* 2010;14:290-4.
- 260.** Nikawa H, Jin C, Makihira S, Egusa H, Hamada T, Kumagai H. Biofilm formation of *Candida albicans* on the surfaces of deteriorated soft denture lining materials caused by denture cleansers in vitro. *J Oral Rehabil* 2003;30:243-250.
- 261.** Kulak-Ozkan Y, Kazazoglu E, Arikan A. Oral hygiene habits, denture cleanliness, presence of yeast and stomatitis in elderly people. *J Oral Rehabil* 2002;29:300-304.
- 262.** Nowak K, Szyfter W. Median rhomboid glossitis-change of inflammation origin or developmental anomaly? *Otolaryngol Pol.* 2005;59:857-60.
- 263.** Sahin I, Oksuz S, Sencan I, Gulcan A, Karabay O, Gulcan E, Yildiz O. Prevalance and risk factors for yeast colonization in adult diabetic patients. *Ethiop Med J.* 2005;43:103-9.
- 264.** Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K, Myers D, Mongelluzzo MB, Block HM, Weyant R, Orchard T. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies: II. Prevalence and characteristics of *Candida* and Candidal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2000;89:570-6.
- 265.** Sroussi HY, Villines D, Epstein J, Alves MC, Alves ME. Oral lesions in HIV-positive dental patients-one more argument for tobacco smoking cessation. *Oral Dis.* 2007;13:324-8.
- 266.** Wongvipat N. Smoking: it doesn't make living with HIV any easier. *Posit Living.* 2000;8:14, 19-20.
- 267.** Kirkpatrick W, López-Ribot J, McAtee R, Patterson TF. Growth competition between *Candida dubliniensis* and *Candida albicans* under broth and biofilm growing conditions. *J Clin Microbiology* 2000;38:902-4.
- 268.** Sholapurkar AA, Pai KM, Rao S. Comparison of efficacy of fluconazole mouthrinse and clotrimazole mouthpaint in the treatment of oral candidiasis. *Aust Dent J.* 2009;54:341-6.

- 269.** Calamari SE, Bojanich MA, Barembaum SR, Berdicevski N, Azcurra AI. Antifungal and post-antifungal effects of chlorhexidine, fluconazole, chitosan and its combinations on *Candida albicans*. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal*. 2011;16:23-8.
- 270.** Redding SW, Kirkpatrick WR, Saville S, Coco BJ, White W, Fothergill A, Rinaldi M, Eng T, Patterson TF, Lopez-Ribot J. Multiple patterns of resistance to fluconazole in *Candida glabrata* isolates from a patient with oropharyngeal candidiasis receiving head and neck radiation. *J Clin Microbiol*. 2003;41:619-22.
- 271.** Hanasab H, Jammal D, Oppenheim FG, Helmerhorst EJ. The antifungal activity of human parotid secretion is species-specific. *Med Mycology*. 2011;49:218-21.
- 272.** Koc M, Aktas E. Prophylactic treatment of mycotic mucositis in radiotherapy of patients with head and neck cancers. *Jpn J Clin Oncol*. 2003;33:57-60.
- 273.** Epstein J, Gorsky M, Cadwell J. Fluconazole mouthrinses for oral candidiasis in postirradiation, transplant, and other patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2002; 93:671-5.
- 274.** Bensadoun RJ, Daoud J, El Gueddari B, Bastit L, Gourmet R, Rosikon A, Allavena C, Céruse P, Calais G, Attali P. Comparison of the efficacy and safety of miconazole 50-mg mucoadhesive buccal tablets with miconazole 500-mg gel in the treatment of oropharyngeal candidiasis: a prospective, randomized, single-blind, multicenter, comparative, phase III trial in patients treated with radiotherapy for head and neck cancer. *Cancer*. 2008;112:204-11.
- 275.** Egusa H, Soysa NS, Ellepola AN, Yatani H, Samaranayake LP. Oral candidosis in HIV-infected patients. *Curr HIV Res*. 2008;6:485-99.
- 276.** Barasch A, Safford M.M, Dapkute-Marcus I, Fine D. Efficacy of chlorhexidine gluconate rinse for treatment and prevention of oral candidiasis in HIV-infected children: A pilot study. *Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol* 2004; 97:204-207.
- 277.** Ellepola AN. The effect of brief exposure to sub-therapeutic concentrations of chlorhexidine gluconate on germ tube formation of oral *Candida dubliniensis*. *Mycoses*. 2010;54:330-5.

- 278.** Anil S, Ellepola AN, Samaranayake LP. The impact of chlorhexidine gluconate on the relative cell surface hydrophobicity of oral *Candida albicans*. *Oral Dis*. 2001;7:119-22.
- 279.** Bonowitz A, Schaller M, Laude J, Reimer K, Korting HC. Comparative therapeutic and toxic effects of different povidone iodine (PVP-I) formulations in a model of oral candidosis based on in vitro reconstituted epithelium. *J Drug Target*. 2001;9:75-83.
- 280.** Jacobs JB, Monell C. Treatment of radiation-induced alopecia. *Head and Neck Surg*. 2000;2:154-9.
- 281.** Ginot A, Doyen J, Hannoun-Lévi JM, Courde A. Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: skin. *Cancer Radiother*. 2010;14:379-85.
- 282.** Sun HB, Gao XJ, Deng J, Li NY, Lu HJ. Progress of oral sequelae during head-neck radiotherapy. *Chin J Dent Res*. 2010;13:51-5.
- 283.** Lanzós I, Herrera D, Santos S, O'Connor A, Peña C, Lanzós E, Sanz M. Mucositis in irradiated cancer patients: effects of an antiseptic mouthrinse. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal*. 2010;15:732-8.
- 284.** Rothsein JP. Radiation therapy and oral care. *Dent Today*. 2005;24:66-8.
- 285.** Hashibe M, Ritz B, Le AD, Li G, Sankaranarayanan R, Zhang ZF. Radiotherapy for oral cancers as a risk factor for second primary cancers. *Cancer Lett*. 2005;220:185-95.
- 286.** Farwell DG, Rees CJ, Mouadeb DA, Allen J, Chen AM, Enepekides DJ, Belafsky PC. Esophageal pathology in patients after treatment for head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;143:375-8.
- 287.** Defabianis P, Re F. The role of saliva in maintaining oral health. *Stomatol*. 2003;52:301-8.
- 288.** Peters BM, Zhu J, Fidel PL Jr, Scheper MA, Hackett W, El Shaye S, Jabra-Rizk MA. Protection of the oral mucosa by salivary histatin-5 against *Candida albicans* in an ex vivo murine model of oral infection. *Yeast Res*. 2010;10:597-604.

- 289.** Jang WS, Bajwa JS, Sun JN, Edgerton M. Salivary histatin 5 internalization by translocation, but not endocytosis, is required for fungicidal activity in *Candida albicans*. *Mol Microbiology*. 2010;77:354-70.
- 290.** Farah CS, Ashman RB. Active and passive immunization against oral *Candida albicans* infection in a murine model. *Oral Microbiology Immunology*. 2005;20:376-81.
- 291.** Pedrol E, Martín T, del Pozo MA, Flores J, Sanz J, Cartón JA, Jurdado JJ, Arazo P, Ribera E, Deig E. Efficacy and safety of a reduced-dose of stavudine in HIV-infected patients under immunological and virological stable conditions. *Med Clin*. 2007;129:361-5.
- 292.** Mane A, Panchvalli S, Bembalkar S, Risbud A. Species distribution & antifungal susceptibility of oral *Candida* colonising or infecting HIV infected individuals. *Indian J Med Res*. 2010;131:836-8.
- 293.** Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Characteristics of the mayor salivary gland infiltrates in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun*. 2010;34:400-7.
- 294.** Ship JA, DeCarli C, Friedland RP, Braum BJ. Diminished submandibular salivary flow in dementia of the Alzheimer type. *J Gerontol*. 2000;45:61-6.

9. ADENDA

9. ADENDA

9.1. ADENDA 1 ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Incidencia de cáncer en países europeos (hombres).....	9
Tabla 2. Incidencia de cáncer en países europeos (mujeres).....	10
Tabla 3. Incidencia de cáncer oral población mundial.....	11
Tabla 4. Mortalidad por cáncer en países europeos (hombres).....	16
Tabla 5. Mortalidad por cáncer en países europeos (mujeres).....	17
Tabla 6. Clasificación TNM cáncer cavidad oral y labio.....	24
Tabla 7. Estadía je cáncer cavidad oral y labio.....	25
Tabla 8. Clasificación TNM nasofaringe.....	25
Tabla 9. Estadía je nasofaringe.....	26
Tabla 10. Clasificación TNM orofaringe.....	26
Tabla 11. Clasificación TNM laringe.....	27
Tabla 12. Clasificación TNM glándulas salivales.....	28
Tabla 13. Estadía je glándulas salivales.....	28
Tabla 14. Clasificación TNM fosas nasales y senos paranasales.....	29
Tabla 15. Estadía je fosas nasales y senos paranasales.....	30
Tabla 16. Clasificación de Robbins de los niveles ganglionares del cuello.....	31
Tabla 17. Tasa ajustada a la población mundial de cáncer oral en España.....	32
Tabla 18. Mortalidad por cáncer en España en 2003 (hombres).....	33
Tabla 19. Mortalidad por cáncer en España en 2003 (mujeres).....	34
Tabla 20. Mortalidad por cáncer oral en España en 2005.....	35
Tabla 21. Incidencia de cáncer en los diferentes registros poblacionales españoles (hombres).....	36
Tabla 22. Incidencia de cáncer en los diferentes registros poblaciones españoles (mujeres).....	37
Tabla 23. Complicaciones orales por radioterapia.....	44
Tabla 24. Complicaciones orales por quimioterapia.....	51
Tabla 25. Efectos secundarios quimioterapia.....	51
Tabla 26. Especies de <i>Candida</i> según forma clínica.....	61
Tabla 27. Factores de virulencia de las especies de <i>Candida</i>	63

Tabla 28. Factores generales que predisponen a la candidiasis bucal.....	65
Tabla 29. Factores locales que predisponen a la candidiasis bucal.....	65
Tabla 30. Factores asociados I.....	89
Tabla 31. Factores asociados II.....	89
Tabla 32. Pacientes durante radioterapia.....	91-93
Tabla 33. Pacientes al finalizar radioterapia.....	94-96
Tabla 34. Localización cáncer y localización lesión candidiásica inicial.....	97
Tabla 35. Localización cáncer y localización lesión candidiásica final.....	98
Tabla 36. Comparativa pacientes Ethyol® I.....	204
Tabla 37. Comparativa pacientes Ethyol® II.....	205
Tabla 38. Pacientes cáncer cavidad oral.....	210
Tabla 39. Pacientes cáncer faringe.....	212
Tabla 40. Pacientes cáncer laringe.....	214
Tabla 41. Pacientes cáncer glándula parótida.....	215
Tabla 42. Pacientes alcohol durante radioterapia.....	217
Tabla 43. Pacientes portadores prótesis removible durante radioterapia.....	219
Tabla 44. Pacientes fumadores durante radioterapia.....	221
Tabla 45. Pauta hospital tratamiento candidiasis oral.....	222

9.2. ADENDA 2 SIGLAS Y ABREVIATURAS

IARC - International Agency for Research on Cancer

COCE - Carcinoma Oral de Células Escamosa

SEER - Surveillance Epidemiology and End Results

AECC - Asociación Española Contra el Cáncer

ACS - American Cancer Society

OPS - Organización Panamericana de la Salud

WHA - Asamblea Mundial de la Salud

AJCC - American Joint Comité on Cancer

UICC - Unión Internacional Contra el Cáncer (International Union Against Cancer)

ICRU - Comisión Internacional de unidades de Radiación y Medidas

GTV - Volumen tumoral microscópico

CTV - Volumen blanco clínico

PTV - Volumen blanco planificado

TV - Volumen tratado

IV - Volumen irradiado

FDA - Food and Drug Administration

MABs - Anticuerpos monoclonales

ILO - Índice de lesión oral

IM - Índice de mucositis

IK - Índice de Karnofsky

FS - Flujo salival

DT - Dosis total de radiación

MR - ANOVAS de medidas repetidas